

N° D'ORDRE

54

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ
DE LYON

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

Madame R.-Henry GRANGE

Née RAUD

DIPLOMÉ DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON ET D'ÉTUDES SUPÉRIEURES
DE SCIENCES NATURELLES

COLLABORATRICE DE M. AUGUSTE LUMIÈRE

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE
DE CERTAINES SUBSTANCES HÉMOLYTIQUES
CHIMIQUEMENT DÉFINIES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenue en Décembre 1929 devant la Commission d'examen.

MM. H. CARDOT
J. BEAUVERIE
M^{lle} BACHRACH

LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, Rue de la Buires, 75

1929



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545316_0086

N^o D'ORDRE

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ
DE LYON

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

Madame R.-Henry GRANGE

Née RAUD

DIPLOMÉ DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON ET D'ÉTUDES SUPÉRIEURES
DE SCIENCES NATURELLES
COLLABORATRICE DE M. AUGUSTE LUMIÈRE

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE
DE CERTAINES SUBSTANCES HÉMOLYTIQUES
CHIMIQUEMENT DÉFINIES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenue en Décembre 1929 devant la Commission d'examen.

MM. H. CARDOT

J. BEAUVÉRIE

M^{lle} BACHRACH

LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, Rue de la Buire, 75

—
1929

UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. GRIGNARD, * O., O I., ✕, P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale.*

Assesseur

M. KOEHLER, * O., O I., ✕, Correspondant de l'Institut.

Professeurs honoraires

MM. VESSIOT, * O, O I.

GÉRARD, * O., O I., ✕ C. — RIGOLLOT, *, O I.

VAUTIER, O I. — LE VAVASSEUR, *, O I.

OFFRET, *, O I. ✕.

COUTURIER, *, O I., ✕,

Professeurs titulaires

MM. GRIGNARD, * O., O I., ✕, P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale.*

KOEHLER, * O., O I., ✕, Correspondant de l'Institut, *Zoologie.*

DULAC, *, O I., *Calcul différentiel et intégral.*

MASCART, *, O I., ✕, *Astronomie physique.*

SIRE, O I., ✕, *Mécanique rationnelle et appliquée.*

MEUNIER, *, O I., *Chimie industrielle.*

BEAUVERIE, *, O I., ✕, *Botanique.*

TROVERT, *, O I., ✕, *Physique.*

CARDOT, O, *Physiologie générale et comparée.*

VANEY, *, O I., *Zoologie.*

LONGCHAMON, *, ✕, *Minéralogie théorique et appliquée.*

LOCQUIN, *, O I., *Chimie générale.*

ROMAN, O I., *Géologie.*

Professeurs titulaires (sans chaire)

MM. DOUIN, O, *Botanique.*

DÉJARDIN, O, *Physique.*

LEMARCHANDS, O I., *Chimie industrielle.*

Maîtres de conférences et Chargés de cours complémentaires

MM. EYRAUD, O, *Mathématiques.*

AUMÉRAS, *Chimie physique.*

FROMAGEOT, *Chimie agricole.*

BONNET, O I., *Zoologie appliquée et Zootechnie.*

MAYET, *, O I., *Anthropologie.*

PELOSSE, O I., *Sériciculture.*

CLÉMENT, O I., ✕, *Physiologie.*

DONCIEUX, O I., P. C. N. supérieur.

SEYEWETZ, *, O, I., *Matières colorantes artificielles.*

M^{lle} BACHRACH, ✕, *Physiologie.*

Secrétaire

M^{me} NÉTIEU, O A.



A M. AUGUSTE LUMIERE

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Membre correspondant de l'Institut et des Académies de Médecine
de France et d'Espagne.*

En témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en nous inspirant cette thèse et en dirigeant nos travaux.

A M. LE PROFESSEUR HENRY CARDOT

Professeur de Physiologie générale et comparée.

Directeur de la Station maritime de Biologie de Tamaris.

Hommage reconnaissant.

A M. LE PROFESSEUR BEAUVIERIE

Professeur de Botanique.

En hommage bien distingué.

A LA MEMOIRE DE MON SI CHER ET
REGRETTE MAITRE

M. HUGUES CLEMENT

Chargé de cours.

En souvenir ému de sa bonté, de son dévouement
pour nous.

A MADEMOISELLE EUDOXIE BACHRACH

Chargée de cours.

Nous n'oublierons jamais son amabilité pour
nous au Laboratoire de Tamaris.

A M. LE MÉDECIN-COMMANDANT LE BOURDELLES

Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

En hommage ému et reconnaissant, plein
d'amitié.

A M. LE PROFESSEUR ARLOING

Professeur à la Faculté de Médecine.

En hommage d'un bien profond et reconnaissant
attachement.

A NOTRE MAITRE M. LE PROFESSEUR DUFOURT

En hommage si distingué et reconnaissant.

A M. ET MADAME HENRI LUMIERE

En hommage de distinguée et dévouée sympathie.

A. M. JEAN CHEVROTIER

Docteur ès-Sciences.

Directeur des Laboratoires Lumière.

A qui nous restons bien dévouée et attachée.

A M. RENÉ MALAVAL

Expert-chimiste en police scientifique.

Collaborateur de M. Auguste LUMIÈRE.

En souvenir de travaux faits en collaboration.

A MADAME JEANNE DOUX-JOBERT, MON AMIE

En témoignage de bien profonde amitié.

A MON AMIE MADEMOISELLE MAGDELEINE TARDIF

Petite-nièce de Auguste BRAVAIS, membre de l'Institut.

En hommage bien affectueux.

A M. LE DOCTEUR HENRI ROCHIER

Maire de Nyons.

Président du Conseil Général de la Drôme.

Avec nos sentiments de haute estime et
reconnaissants.

A LA MEMOIRE SI VENEREE DE MON
BIEN AIME PERE

A LA MEMOIRE CHERIE DE TOUS MES
BIEN AIMES DISPARUS

A MA CHERE FAMILLE

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Dans un ouvrage ayant pour titre : « *Recherches sur l'action physiologique des ichtyotoxines : contribution à l'étude de l'immunité* », MM. L. CAMUS et E. GLEY ont rassemblé en 1922 une série de travaux fort intéressants qu'ils avaient poursuivis les années précédentes sur la toxicité des sérums hémolytiques des murénides et de certains poissons, ainsi que sur l'accoutumance de ces sérums, l'immunité qu'elle détermine et dont ils ont cherché à analyser le mécanisme.

Ils ont rapporté aussi, dans le même ouvrage, leurs investigations relatives à certains phénomènes singuliers tels que l'hypertrophie du cœur et la perte de poids subite que présentent les animaux soumis aux injections de ces sérums.

D'autre part, à l'occasion de recherches chimiques sur des substances organiques non albuminoïdes de constitution connue et douées de propriétés hémolytiques, M. A. LUMIÈRE nous a proposé d'entreprendre une étude physiologique de ces composés en comparant leurs effets à ceux des sérums précités; d'examiner notamment le rôle de l'hémolyse dans les symptomatologies qu'ils déterminent, d'établir un parallèle entre les phénomènes

d'accoutumance et d'immunité entre les deux classes de substances dont ils dérivent.

Grâce au si bienveillant accueil que M. le Professeur CARDOT nous a accordé, nous avons pu commencer notre expérimentation à la station maritime de Tamaris-sur-Mer, puis, nous l'avons poursuivie ensuite dans les laboratoires de M. A. LUMIÈRE.

Au laboratoire de Tamaris, nous avons pu étudier sur le cobaye les effets globulicides du sérum de Murène *in vivo* et *in vitro* et nous avons pu remarquer que l'acide carbonique qui, d'après nos recherches antérieures (1), semble intervenir comme un élément de toxicité des sérums des mammifères et de l'homme, ne joue plus ce même rôle dans la toxicité du sérum de Murène. Ce dernier comporte une propriété hémolytique spéciale thermolabile, peut-être un ferment protéolytique.

Parallèlement à ces expériences, nous avons entrepris l'étude de certaines substances chimiques définies, telles que l'Hexylrésorcinol, puis le Nékal et le Brécolane qui sont des sels de sodium de dérivés sulfoniques d'homologues du naphthalène, et enfin de la Saponine et de la Lécithine, toutes ces substances ayant une action dissolvante sur les hématies à très faible dose.

Nous nous sommes, en outre, proposé de rechercher si ces produits chimiques hémolytiques, de constitution bien déterminée, seraient capables d'engendrer dans les

(1) Auguste LUMIÈRE et M^{me} GRANGE. — « Toxicités comparées des sérums de sang artériel et de sang veineux ». *C. R.*, t. CLXXXVI, 1928, p. 1064.

— *Id.* — « Pouvoirs abxiques comparés du sang artériel et du sang veineux ». *C. R.*, t. CLXXXVI, 1928, p. 1654.

— Auguste LUMIÈRE, M^{me} GRANGE et MALAVAL. — « Le pH du sang artériel et du sang veineux ». *C. R.*, t. 1929, p. 364.

humeurs des animaux auxquels on les injecte à doses faibles et répétées, les propriétés antagonistes et si les lésions cardiaques observées par GLEY et CAMUS avec les sérums ichtyotoxiques se produisaient également avec nos hémolysants non protéiques.

Notre travail a été divisé en quatre parties principales : dans la première, nous définirons les rapports qui existent entre le sérum globulicide de Murène et les substances hémolysantes étudiées, l'abaissement de la tension superficielle de leurs solutions, leurs propriétés physiologiques, toxicité, action sur les grandes fonctions, pouvoir hémolytique.

Nous décrirons les lésions provoquées par ces substances, notamment l'hypertrophie du cœur, les lésions organiques diverses.

Dans la deuxième partie, nous établirons qu'on peut conférer au cobaye l'immunisation par les produits chimiques hémolysants définis et nous rechercherons le mécanisme de l'immunité qui ne dépend pas de l'accroissement de la résistance globulaire, mais de l'acquisition par le sérum d'une propriété protectrice.

Une troisième partie sera consacrée à la mise en valeur des propriétés des sérums d'animaux immunisés : propriétés antitoxiques et antihémolytiques, leur non spécificité.

Enfin, en dernier lieu, nous soulignerons la différence entre ces phénomènes et ceux qui résultent de la sensibilisation anaphylactique par les protéines et de l'immunité qui en est la conséquence.

Dans le cas des hémolytiques chimiquement définis, nous montrerons :

1° L'acquisition de l'immunité et de la propriété sérique en quarante-huit heures;

2° La valeur limitée de cette immunité et du pouvoir protecteur du sérum;

3° La non spécificité de l'immunité;

4° Les autres propriétés différentielles.

HISTORIQUE

Les premières recherches entreprises sur la toxicité du sérum d'anguille, de murène et de congre remontent à 1888. C'est en Italie que le Docteur Angelo Mosso, professeur de physiologie à l'Université de Turin, attribue cette toxicité à un venin qu'il appelle : « ichtytoxine » dont l'action se rapprocherait de celle du venin de vipère, mais serait beaucoup moins active.

En 1889, le Docteur Ugolino Mosso, son frère, annonce que le venin de l'anguille est formé par un corps albumineux qui peut être séparé du sérum par les mêmes processus que la sérine du sang. En 1899, CAMUS et GLEY reprennent les expériences faites par Mosso sur la toxicité du sérum d'anguille. Eux aussi constatent dans ce sérum la présence d'une hémolysine que le chauffage à 58° détruit; nous avons pu répéter cette expérience au laboratoire de Tamaris-sur-Mer et nous avons pu constater que le chauffage détruit soit le pouvoir toxique, soit le pouvoir hémolytique de ce sérum.

Ces auteurs démontrent que le hérisson possède une immunité naturelle contre ce sérum, de même que contre le venin de vipère.

DELEZENNE a montré que la propriété anticoagulante

du sérum d'anguille était due à une propeptone qui résulterait d'une action sur le foie et qui aboutit à la formation anticoagulante dans cet organe.

MAGLIERI avait prétendu que la toxicité baissait au bout du huitième jour. Ce fait n'est pas confirmé par CAMUS et GLEY. Mosso avait constaté que le sérum d'anguille est toxique par voie intraveineuse, inoffensif par voie gastrique.

Après injection de ce sérum dans la circulation, on a vu se manifester les phénomènes suivants : la respiration s'accélère d'abord, puis s'arrête.

Augmentation des pulsations cardiaques, puis arrêt.

La pression sanguine s'élève contrairement à ce qui se passe dans tous les autres cas de sérums hétérogènes de mammifères, où les accidents résultent d'une floculation, d'une incompatibilité colloïdale, tandis que le sérum d'anguille agit par hémolyse.

Deux formes d'intoxication ont été observées par cet auteur : à dose forte : convulsions myocloniques et toniques, myosis, hématurie, salivation.

A dose faible : paralysies, paraplégie, contractions fibrillaires, injection irienne, salivation, larmolement, dyspnée, myosis.

Les symptômes provenant de l'effet globulicide du sérum d'anguille ont été décrits par CAMUS et GLEY avec beaucoup de soins : l'iris devient rouge, il y a hémorragie nasale, hémoglobinurie, coloration rouge très intense du sérum. L'urine est sanguinolente dans la vessie avec hématies et hémoglobine.

Sérosité sanguinolente dans le péritoine.

Ces auteurs concluent que le sérum d'anguille a une

action globulicide intense et ont observé deux formes d'accidents suivant les doses : paralytiques ou convulsifs, production de secousses fibrillaires caractéristiques dans divers groupes de muscles.

Action excito-sécrétoire, larmolement, salivation.

Myotique puissant, l'atropine par voie intraveineuse le diminue sans le supprimer. L'excitation du segment céphalique du sympathique cervical supérieur d'un côté n'empêche pas le myosis provoqué par le sérum d'anguille.

L'action myotique n'est donc pas due à une paralysie des fibres sympathiques irido-dilatatrices.

L'hémolyse des globules rouges de lapin commence quand ils sont dilués dans une solution de NaCl à 5,2 ‰.

Les hématies de hérisson sont beaucoup plus résistantes au sérum d'anguille.

CAMUS et GLEY ont observé que même à la dose de 1/15.000 de cc. de sérum d'anguille, la résistance globulaire diminue au point que l'hémolyse a encore lieu dans une solution de NaCl à 7 ‰.

L'immunité cytologique naturelle se rencontre encore chez les hématies de grenouille (*Rana temporaria*), des crapauds (*Bufo vulgaris*), des chéiroptères (*vespertilio murinus*), des oiseaux, poules et pigeons. Cette immunité a été démontrée par le procédé Mosso-Viola, méthode de l'isotonie ; à la dose de 1/100 de sérum d'anguille, l'hémoglobine ne diffuse pas. Cette immunité peut varier au cours de l'existence : les petits lapins à leur naissance ont des hématies plus résistantes que par la suite.

On peut conférer à ces animaux une immunité humorale qui s'ajoute à l'immunité naturelle.

D'autre part, on peut faire naître une immunité qui est alors acquise en injectant soit à des cobayes, soit à des lapins, du sérum d'anguille à petites doses successives.

L'immunité est acquise avec le sérum non chauffé comme avec le sérum chauffé à 58°.

L'injection préparante du sérum d'anguille à un lapin en même temps qu'elle confère au sérum des propriétés antiglobulicides, renforce la résistance de l'hématie à l'hémolyse par ce sérum au point de la rendre comparable à celle naturelle du hériçon. Il y a une modification de l'élément anatomique en même temps que production d'anticorps humoral.

Ce sont les phénomènes que nous avons constatés au cours de l'immunité acquise par le cobaye sous l'action des substances hémolytiques définies étudiées, administrées d'abord à faibles doses, puis à doses croissantes, jusqu'à près de dix fois la dose mortelle en une seule injection.

Il y a chez les cobayes immunisés, augmentation de la résistance globulaire, mais surtout production d'anticorps humoral, d'où il résulte le pouvoir nettement protecteur du sérum des animaux immunisés.

Au cours de l'immunisation par le sérum d'anguille chez le lapin, GLEY a observé des cas d'hypertrophie du cœur importante. L'éminent physiologiste a relevé des poids de 8 à 10 grammes pour le cœur des lapins traités, alors que le poids moyen du cœur normal de lapin est de 5 à 6 grammes.

SERIN et GAILLARDOT, sur les conseils de GLEY, ont re-

cherché le mécanisme de la perte de poids des lapins ayant été traités par ces sérums et ont constaté un amaigrissement de plus de 100 gr. par jour pour des lapins de 1.000 à 2.500 gr.

La perte de poids est plus grande au début immédiatement après l'injection.

Le trouble constant qui accompagne la perte de poids est la polypnée.

Cette polypnée n'entraîne pas une désassimilation excessive des hydrates de carbone qui déterminent l'amaigrissement, car le dosage du CO^2 exhalé avant et après l'injection donne le même quotient respiratoire.

La perte de poids paraît provenir de la plus considérable exhalation de vapeur d'eau.

RICHET avait formulé cette loi : dans la polypnée thermique, l'animal se refroidit en respirant rapidement. Cette polypnée entraîne la réfrigération par exhalation de vapeur d'eau.

Le même phénomène doit se produire dans la polypnée toxique par le sérum d'anguille.

Comme mécanisme de la polypnée toxique, les auteurs incriminent une action directe de la toxine sur le bulbe et non une action du CO^2 , puisque celui-ci est exhalé en proportion normale.

Mais n'y aurait-il pas lieu d'envisager un phénomène différent : le sérum d'anguille fait de l'hémolyse, le nombre des hématies actives diminue considérablement; l'hématose devient insuffisante pour assurer l'équilibre vital, il faut alors nécessairement que le sang circule plus vite, que la respiration s'accélère pour compenser par la vitesse ce qui manque à la quantité.

CHAPITRE PREMIER

- 1° RELATION ENTRE LA TOXICITÉ, LE POUVOIR HÉMOLYTIQUE ET LA TENSION SUPERFICIELLE DE QUELQUES SUBSTANCES HÉMOLYSANTES CHIMIQUEMENT DÉFINIS : L'HEXYLRÉSORCINOL, LE NÉKAL ET LE BRÉCOLANE (SELS DE SODIUM DE DÉRIVÉS SULFONIQUES D'HOMOLOGUE DU NAPHTALÈNE), LA SAPONINE ET LA LÉCITHINE.
 - 2° PHÉNOMÈNES TOXIQUES DÉTERMINÉS PAR CES SUBSTANCES.
 - 3° LEUR POUVOIR HÉMOLYTIQUE.
 - 4° HYPERTROPHIE DU CŒUR ET HÉMOLYSE.
 - 5° POLYPNÉE TOXIQUE ET PERTE DE POIDS SUBITE DÉTERMINÉES PAR CES SUBSTANCES.
-

Nous avons pu observer que la toxicité des sérums de certains poissons et notamment des Murénides devait être attribuée, en grande partie tout au moins, à leur pouvoir globulicide; il nous a semblé alors intéressant de rechercher s'il existe un rapport entre la nocivité de certains composés de constitution chimique connue, leurs propriétés hémolysantes et la tension superficielle de leurs solutions.

Ainsi que le prouve notre exposé expérimental, ces substances injectées au cobaye par voie intracardiaque,

ont déterminé chez cet animal la même symptomatologie étudiée par nous avec le sérum de Murène.

Les toxicités ont été établies en injectant au cobaye le même volume (1 cc.) de solutions à titres variables des corps à essayer; la tension superficielle a été mesurée au moyen du tonomètre de KOPACZEWSKI et calculée

d'après la formule suivante : $\frac{N}{N'} \times D \times 73 = x$.

Le nombre de gouttes écoulées d'eau distillée est représenté par N divisé par N' qui est le nombre de gouttes obtenu par l'écoulement du liquide *examiné*, multiplié par la densité de ce liquide D et par le nombre 73 (tension la plus probable de l'eau en dynes centimètres; par ce calcul, on a la tension superficielle du liquide en dynes centimètres. En substituant la formule par les chiffres obtenus, nous avons pour le Nékal, par exemple :

$$\frac{20}{39} \times 1.006 \times 73 = 37,45 \text{ en dynes centimètres.}$$

Le pouvoir globulicide déterminé par l'action de ces solutions sur les hématies de cobaye lavées et mises en suspension au 1/20 dans le sérum physiologique, les doses ont été évaluées pour 1 cc. 5 d'émulsion globulaire.

Ce sont bien les substances les plus hémolytiques qui sont les plus toxiques; toutefois, il y a un écart de proportions entre la toxicité et le pouvoir globulicide.

Alors qu'il faut une dose de brécolane plus de mille fois supérieure à celle de la saponine pour tuer un animal, il faut seulement cent fois plus du premier produit que du second pour provoquer la même hémolyse.

Nous avons pu remarquer encore que la tension super-

ficielle ne paraît pas avoir d'influence sur ces phénomènes, puisque la solution la plus toxique, c'est-à-dire celle de la Saponine à 0,2 ‰ présente une tension superficielle voisine de celle de l'eau distillée (73 dynes cent.) alors que les composés, beaucoup moins toxiques, ont été utilisés en solutions dont les tensions superficielles étaient très abaissées (de 31 à 44 dynes cent.).

Les déterminations pour les différents corps étudiés ont été les suivantes : à savoir :

	(1) Toxicité par kilog	Doses hémolytiques
Saponine	0,00016	0,00002
Hexylrésorcinol	0,003	0,000217
Nékal	0,0521	0,00051
Lécithine	0,25	0,00007
Brécolane	0,25	0,00145

	Titres des solutions employées ‰	Nombre de gouttes	TS en dynes cent
Saponine	0,2	20	73
Hexylrésorcinol ...	2	46	31,66
Nékal	20	39	37,45
Lécithine	1,2	24	60,88
Brécolane	1	24	44,53

Il n'y a donc pas proportionnalité entre la tension superficielle et la toxicité.

1° *Phénomènes toxiques déterminés par le Nékal en solutions à 20 ‰. Tension superficielle : 37,45 en dyn. cent.*

Détermination du poids de Nékal dans une goutte, à savoir :

$$0.02 : 39 = 0,00051$$

Cobaye 2828; Poids = 380 gr.

(1) Auguste LUMIÈRE et M^{me} R.-H. GRANGE, *C. R. Société de Biologie*, t. C, 1929, p. 1210.

8 novembre 1928, 10 heures. — Injection intracardiacque de 0,026 de Nékal par kilog. Immédiatement : grandes convulsions cloniques et toniques, durent 5 minutes, puis l'animal se remet un peu, mais a de la polypnée. 78 respirations par minute. Incontinence sphinctérienne. Réflexes conservés de même que la sensibilité. Contractions fibrillaires. Violente dyspnée, gémissements.

14 heures. — Emission d'urines : *hémoglobinurie*. Microscopiquement : diffusion de l'hémoglobine. Mort 4 heures après l'injection : dilatation énorme de la pupille, mydriase.

Autopsie : Beaucoup de sang liquide dans la cavité péritonéale. Gros caillots de sang au niveau du jéjunon et du duodénum (intestin grêle et du coecum). Hémorragies au niveau de la mésentérique inférieure. Reins : petites hémorragies au niveau du glomérule de Malpighi (on sait le rôle du glomérule dans la filtration de l'urine). Hémorragies au niveau de la corticale. Poumons : taches blanchâtres sur les deux lobes ; hémorragies épithéliales. Vésicule biliaire très distendue. Foie congestionné. Cœur en diastole : sang coagulé dans les cavités cardiaques. Rate très congestionnée. Pancréas : petites hémorragies. Cerveau : peu congestionné.

2° *Phénomènes toxiques déterminés par la Saponine en solution à 0,2 %. Tension superficielle = 73.*

Cobaye 1112. Poids : 535 gr.

29 octobre 1928. — Injection intracardiaque de 0,00018 de Saponine par kilog. Immédiatement : cris, convulsions toniques, puis paralysie du train postérieur

pendant quelques minutes. Violentes secousses fibrillaires. Réflexes conservés de même que la sensibilité.

Au bout de 15 minutes. — Recrudescence de paralysie. Dyspnée. Convulsions cloniques par moments. Convulsions cloniques ininterrompues. Myosis, mydriase. Gémississements constants. Mort.

Autopsie : *Hémoglobinurie*, urines sanguinolentes. Reins très congestionnés. Hémorragies au niveau du glomérule de Malpighi et de la corticale. Intestins : hémorragies dans les sous-séreuses. Cerveau congestionné. Poumons : hémorragies parenchymateuses et sous-épi-théliales. Vésicule biliaire distendue. Foie très congestionné.

3° *Phénomènes toxiques déterminés par l'Hexylrésorcinol en solution à 2 %. Tension superficielle = 31,65 en dyn. cent.*

Poids du produits contenu dans une goutte :

$$\frac{0,002}{46} = 0,000043$$

Cobaye 1000. Poids : 325 gr.

28 novembre 1928. — Injection intracardiaque de 0,0026 d'Hexylrésorcinol par kilog. Immédiatement : pas de choc.

29 novembre. — Très forte dyspnée. Mort.

Autopsie : Remarqué traces d'épitaxis. Reins : hémorragies dans la corticale et la médullaire. Quantité importante de sang dans la cavité péritonéale. *Hémoglobinurie*. Poumons : épanchement dans les deux plèvres, atélectasie et congestion. Intestin grêle : hémorragies intra-

épithéliales au niveau du duodenum, du jéjuno-illéon. Foie : congestion diffuse. Surrénales : petites hémorragies. Cerveau peu congestionné.

4° *Phénomènes toxiques déterminés par le Brécolane en solution à 60 ‰. Tension superficielle = 44,53 en dyn. cent.*

Poids du produit contenu dans une goutte :

$$0,06 : 34 = 0,0017$$

Cobaye 1069. Poids : 280 gr.

20 décembre 1928. — Injection intracardiaque de 0,12 de Brécolane par kilog. Très violentes secousses fibrillaires.

30 minutes après l'injection. — Convulsions toniques et cloniques qui durent 5 minutes, se calment après, mais les secousses fibrillaires persistent. Dyspnée, polypnée. 65 respirations par minute et gêne intensive. Incontinence sphinctérienne et émission d'urines.

2 heures après l'injection. — Mort.

Autopsie : Reins : hémorragies au niveau du glomérule de Malpighi et dans la corticale. Intestin grêle : caillots de sang au niveau du duodénum, du jéjuno-illéon et du coecum, puis du colon-transverse. Gros caillots de sang dans la cavité péritonéale. Surrénales : hémorragies. Cerveau : hémorragies cérébelleuses généralisées.

5° *Phénomènes toxiques déterminés par la Lécithine en solution à 60 ‰. Tension superficielle = 60,88 en dynes cent.*

Cobaye 1. Poids : 280 gr.

13 décembre 1928. — Injection intracardiaque de 0,25 de Lécithine par kilog. Très fortes secousses fibrillaires fréquentes toutes les 2 à 3 minutes.

30 minutes après l'injection. — Secousses ininterrompues. Myosis. Incontinence sphinctérienne.

1 heure après. — Violente polypnée. 82 respirations.

14 décembre. — Trouvé mort dans sa cage.

Autopsie : Hémoglobinurie. Vessie pleine d'urine sanguinolente. Reins : hémorragie au niveau du glomérule de Malpighi et dans toute la médullaire et la corticale. Intestin : gros caillots de sang au niveau du duodénum et du cœcum, puis du colon descendant. Beaucoup de sang dans la cavité péritonéale. Foie : hypérémie. Poumons : épanchement dans les deux plèvres, hémorragies intra-épithéliales parenchymateuses. Vésicule biliaire perforée.

De même que dans les cas de toxicité par le sérum de Murène et d'anguille, on peut voir dans ceux qui viennent d'être cités que le symptôme dominant est l'hémolyse se manifestant chaque fois par l'hémoglobinurie et surtout sous l'action du Nékal qui, à très faible dose d'emblée, ainsi qu'on le verra plus loin, donne une hémoglobinurie marquée.

Nous avons pu remarquer encore dans chaque cas, à l'autopsie, des hémorragies au niveau du *glomérule de Malpighi*.

On sait que ce dernier joue un rôle important dans l'élimination quelles que soient les théories de la sécrétion rénale auxquelles on se rallie.

Nous avons retrouvé dans ces cas, les secousses fibril-

lares qui montrent que ces substances globulicides agissent sur le système du grand sympathique; convulsions toniques et cloniques.

Nous avons rencontré la dyspnée et la polypnée observées par tous les auteurs ayant étudié la toxicité du sérum d'anguille, ainsi que les lésions viscérales consécutives à la destruction globulaire.

Dans le cas de la Lécithine, nous avons pu constater comme dans beaucoup d'autres cas d'intoxication par ce lipoïde hémolytique, une action élective de cette substance sur la vésicule biliaire qui s'est montrée chaque fois perforée.

On connaît l'action de la choline, qui dérive de la molécule de la Lécithine, sur la vésicule biliaire.

Enfin, nous avons vu se manifester dans tous les cas, au cours de l'immunisation créée par ces produits hémolysants, l'hypertrophie du cœur qui donnera lieu à un exposé spécial.

Pouvoir hémolytique des substances chimiques étudiées.

Avant d'aborder l'étude *in vitro* des substances hémolytiques, rappelons comment se produit l'hémolyse : c'est vraisemblablement la destruction d'un état colloïdal qui intervient dans tous les cas : soit par laquage, quand on dilue le sang avec de l'eau, soit quand on mélange au sang des sérums hémolytiques naturels ou préparés, soit enfin quand on introduit dans le milieu sanguin des substances hémolytiques telles que celles dont nous allons nous occuper et qui sont :

1° La Saponine.

a) Nous avons déterminé son pouvoir hémolytique sur des globules rouges de cobaye dilués au 1/20.

b) La solution employée était à 0,2 ‰, le nombre de gouttes : 20 dans 1 cc.

c) La tension superficielle est analogue à celle de l'eau distillée, soit 73 en dynes centimètres.

d) La concentration totale dans tous les tubes était de 1,5.

Nous résumons nos résultats selon les tableaux suivants :

Saponine : titrages :	0,0001	Hémolyse totale		
—	—	0,00005	—	—
—	—	0,00003	—	—
—	—	0,00002	—	—
—	—	0,00001	pas d'Hémolyse	

(La dose hémolytique limite est de 0,00002.)

2° Nékal en solution à 20 ‰.

Tension superficielle en dynes centimètres : 37,45.

Nombre de gouttes : 39.

Poids du produit contenu dans une goutte : 0,02 : 39
= 0,00051.

Nékal : titrages :	0,0051	Hémolyse totale		
—	—	0,00255	—	—
—	—	0,00153	—	—
—	—	0,00102	Hémolyse partielle	
—	—	0,00051	—	—

L'action hémolytique du Nékal est très forte, puisque à la dose de 1 goutte ou 0,00051, il se produit encore une hémolyse partielle.

3° Hexylrésorcinol en solution à 2 ‰.

Tension superficielle en dynes centimètres : 31,66.

Nombre de gouttes : 46.

Poids du produit contenu dans une goutte : 0,002 : 46
= 0,000043.

Hexylrésorcinol : titrages :	0,00043	Hémolyse totale
— — —	0,000215	Hémolyse partielle
— — —	0,000129	absence d'Hémolyse
— — —	0,00086	— —
— — —	0,000043	— —

(La dose hémolytique limite est 0,000215.)

4° Brécolane en solution à 1 ‰.

Tension superficielle en dynes centimètres : 44.

Nombre de gouttes : 34.

Poids du produit contenu dans une goutte : 0,001 : 34
= 0.000029.

Brécolane : titrages :	0,00029	Hémolyse totale
— — —	0,000145	— —
— — —	0,00087	absence d'Hémolyse
— — —	0,000058	— —
— — —	0,000029	— —

(La dose hémolytique limite est : 0,000145.)

5° Lécithine en solution à 1,2 ‰.

Tension superficielle : 60,88.

Nombre de gouttes : 24.

Lécithine : titrages :	0,0006	Hémolyse totale
— — —	0,0003	— —
— — —	0,00015	— —
— — —	0,00007	— —
— — —	0,00003	absence d'Hémolyse

(La dose hémolytique limite est : 0,00007.)

Il ressort de ces expériences que le Nékai, dont la tension superficielle est très basse, a toujours fait preuve d'un pouvoir extrêmement hémolytique *in vivo* et *in vitro* puisque, avec une dose faible d'emblée, il détermine chez le cobaye de l'hémoglobinurie vérifiée par la réaction de Meyer et, *in vitro*, il est encore hémolytique partiellement à 0,00051 (1).

(1) Les relations entre la toxicité, le pouvoir hémolytique et la tension superficielle ont été résumées dans le *tableau qui précède*.

Lésions provoquées par les substances étudiées **Hypertrophie du cœur due à l'hémolyse**

Au cours de l'immunisation tentée sur un grand nombre de cobayes avec la Saponine et le Nékal, notamment, nous avons pu constater, dans tous les cas, l'hypertrophie du cœur. Elle a été même très importante dans certains cas. Nous avons obtenu avec le Nékal une hypertrophie si développée que le cœur pesait 12 gr. 50 ainsi que le montrera notre exposé expérimental se rapportant à ce cas.

Nous avons pu constater un accroissement rapide chez les cobayes suivants :

Cobaye 1080, poids 385 gr. Reçoit le 27 novembre 1928 par voie intracardiaque gauche : 5 centièmes de milligrammes de Saponine ; immédiatement, l'animal ne présente pas de choc violent, mais de la fibrillation musculaire, avec quelques secousses myocloniques ; il a de la tachycardie, de la polypnée et de l'arythmie. Le 5 décembre, l'animal a augmenté de poids (415 gr.). Nous pratiquons alors une nouvelle injection dans les mêmes conditions et à la même dose et nous remarquons les mêmes symptômes, puis, le cobaye meurt dans la nuit.

A l'autopsie, nous constatons des lésions viscérales congestives, hémorragies au niveau de la zone glomérulaire et une énorme hypertrophie cardiaque ; alors que le poids du cœur d'un cobaye de même taille pèse en

général de 2 gr. 60 à 2 gr. 75, cet organe chez le sujet traité par la Saponine pèse 7 gr. 50, et il a suffi d'une semaine pour que se produise un tel accroissement.

Nous avons renouvelé la même expérience le 28 décembre sur un cobaye de 430 gr. auquel nous avons injecté la même dose de Saponine; l'injection a été répétée le 3 janvier 1929, il meurt 7 heures après et son cœur pèse 6 gr. 30.

Dans une autre tentative, nous avons remplacé la Saponine par le Nékal, que nous avons administré à la dose hémolytique équivalente, soit 1 centigramme.

Les troubles déterminés par l'injection intracardiaque se sont absolument rapprochés de ceux qui s'étaient produits avec la Saponine, bien que les substances hémolysantes fussent de constitutions chimiques essentiellement différentes.

Nous avons donné trois doses de Nékal, les 27 novembre, 12 et 21 décembre; l'animal est mort quelques heures après la troisième injection, avec les mêmes lésions organiques, le cœur pesait 3 gr. 70.

Puisque des corps aussi chimiquement différents que le sérum d'anguille, la Saponine et le Nékal peuvent provoquer le même phénomène hypertrophique, n'est-il pas tout à fait loisible d'envisager, de conclure même que cette propriété est consécutive à l'action lytique commune de ces diverses substances sur l'hématie?

Et à la suite de cette hypothèse, voici le raisonnement qui vient à l'esprit : la destruction globulaire crée

l'anémie des coronaires et une insuffisance d'hématose, il y a même dénutrition du myocarde. Pour assurer le fonctionnement vital, la ventilation pulmonaire et la circulation doivent devenir plus actives; ces faits sont d'ailleurs prouvés par la tachypnée et la tachycardie déterminées par les hémolytiques. Il y a alors hyperfonctionnement du cœur et, de ce fait, hypertrophie, la fonction développant l'organe.

Dans ses recherches si intéressantes sur la toxicité des sérums d'anguille, GLEY avait observé une hypertrophie du cœur chez les lapins qu'il avait tenté d'immuniser contre les effets globulicides de ces sérums, et l'éminent physiologiste avait envisagé, comme cause de cette hypertrophie, des altérations rénales.

Nous avons bien aussi observé ces mêmes lésions rénales avec les hémolytiques non protéiques; mais il ne semble pas qu'il y ait un rapport entre l'intensité de ces lésions et l'augmentation de volume du cœur. D'autre part, dans d'innombrables autres expériences sur des toxiques les plus divers, nous avons relevé des altérations rénales tout à fait comparables à celles que donnent les hémolytiques, sans jamais avoir constaté la moindre hypertrophie cardiaque.

Nous croyons donc que l'explication que M. Auguste LUMIÈRE a donné de ce curieux phénomène correspond beaucoup mieux à la réalité des faits (1).

Pour que l'équilibre vital puisse être maintenu, étant

(1) A. LUMIÈRE et M^{me} GRANGE. — « Hypertrophie du cœur et hémolyse ». *C. R. Société de Biologie*, t. C, 1929, p. 349.

donné le défaut de l'hématose qui résulte de la destruction globulaire, il faut que pendant le même temps un plus grand volume de sang traverse le réseau pulmonaire, la circulation doit alors s'accélérer, c'est-à-dire que les battements du cœur doivent se multiplier, d'où l'hyperfonction cardiaque et comme conséquence l'hypertrophie, tout muscle qui travaille ayant tendance à se développer.

Nous avons reproduit dans les figures ci-contre les photographies du cœur des animaux ayant présenté la lésion qui nous occupe, en plaçant à côté d'eux un cœur normal de comparaison.

L'examen physiologique du cœur hypertrophié montre une dissociation des fibres du myocarde qui se présentent par groupes séparées les unes des autres, par paquets, dans les interstices desquelles il n'existe rien, ce qui pourrait faire croire *a priori* à une dissociation artificiellement provoquée par des manipulations techniques défectueuses. Mais comme le même fait a été constaté sur toutes les coupes qui ont été effectuées et qui ont porté sur cinq cœurs hypertrophiés et que des cœurs normaux traités de la même façon n'ont jamais rien donné de semblable, nous sommes portés à croire que la dissociation observée est bien réelle.

Dans certains points des coupes, on a relevé une infiltration leucocytaire, surtout au niveau de l'oreillette, avec épaississement de l'endothélium endocardiaque qui est devenu presque fibreux, infiltré d'hémorragies. Sa face interne est œdématisée et contient, par places de très nombreux éléments inflammatoires : lymphocytes,

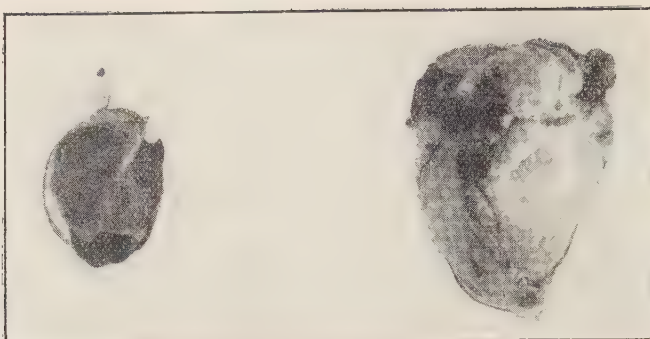


FIGURE A

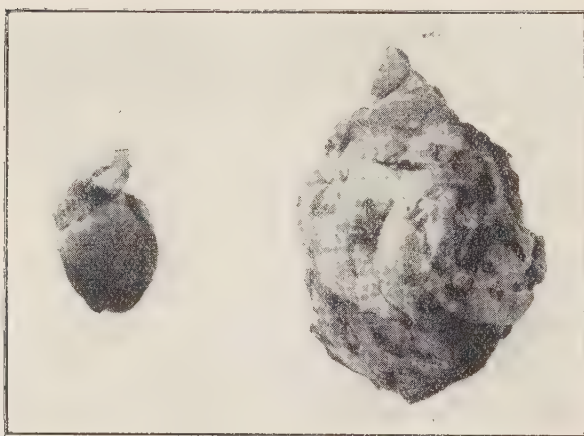


FIGURE B



FIGURE C

plasmocytes, cellules conjonctives mobilisées, éléments à protoplasma éosinophile, polynucléaires, le tissu réactionnel faisant parfois saillie dans la cavité de l'oreillette. On constate aussi parfois des thromboses vasculaires organisées.

Ces dernières lésions constituant un processus pathologique très net, ont un certain caractère suspect. Il convient de se souvenir que le produit a été administré par injections intracardiaques et on peut se demander si le processus inflammatoire enregistré ne serait pas dû à cette cause.

Des expériences devront être reprises en respectant le cœur, le produit étant, par exemple, injecté dans les veines; jusque là, il convient de se montrer très réservé dans l'interprétation histologique des coupes.

**Polypnée, tachycardie et pertes de poids consécutives
aux injections de substances hémolytiques non
protéiques.**

Poursuivant nos recherches sur l'action physiologique des substances hémolysantes étudiées, nous avons entrepris l'étude des phénomènes de la polypnée, tachycardie, perte de poids, se produisant simultanément à la suite d'une dose non mortelle de Nékal, puis de Saponine et nous avons relevé la même symptomatologie que celle signalée par certains auteurs, notamment MM. CAMUS et GLEY, M. J. SERIN et M. R. GAILLARDOT lorsqu'ils avaient opéré sur des sérums de certains poissons. Dans leurs belles recherches, ces auteurs ont rattaché la perte de poids à une déshydratation provenant de la polypnée toxique déterminée par les sérums hémolytiques. Or, avec le Nékal notamment, à la dose de 0,0153 par kilog., nous avons observé de la même manière une perte de poids importante et cela en quelques heures, une polypnée intense, de la tachycardie et une baisse de température.

Nous représentons dans le graphique 1 la perte de poids qui atteint 40 *grammes en 6 heures*.

Pour un cobaye de 500 gr., nous avons remarqué que cette perte de poids a atteint son maximum de 11 à 14 heures, l'injection ayant été faite à 10 heures, parallèlement au maximum de la polypnée qui est représentée par le graphique 2.

Avec la Saponine, nous avons constaté de nombreux

cas analogues dont quelques-uns seulement seront représentés par les graphiques qui suivent.

Dans tous les cas étudiés, nous avons pu constater de pair avec ces phénomènes, l'augmentation des pulsations cardiaques et la baisse de la température, mais nous avons pu remarquer que le nombre des pulsations revenait plus vite à la normale que les respirations. Les doses de Saponine ont été administrées en injections intracardiaques de 0,00011 à 0,00015 par kilog.

Les animaux ainsi traités par le Nékal, la Saponine, reprenaient généralement et approximativement leur poids initial assez rapidement après les injections.

Les auteurs, que nous avons déjà cités, concluent que seule, la vapeur d'eau exhalée par suite d'une polypnée intense, peut expliquer l'amaigrissement subit, rapide et momentané des animaux traités, car, en effet, les combustions internes ne sont pas plus actives, ce qui le prouve, c'est que la quantité d'acide carbonique exhalé ne dépasse pas le taux habituel, la température s'abaissant d'ailleurs et la perte de poids ne peut être davantage rapportée à une émission d'urines ou de matières fécales.

Perte de poids subite sous l'action du Nékal en solution à 20 %, représentée par le graphique 1.

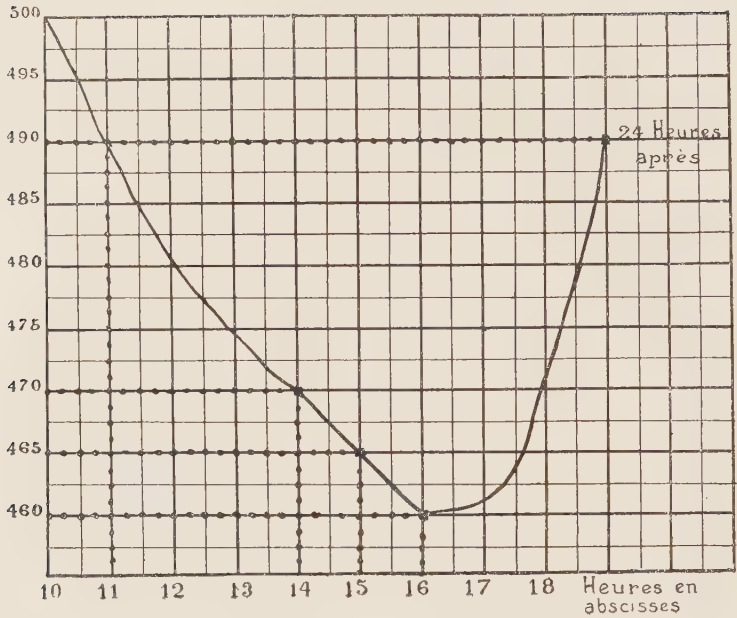
Augmentation des respirations : polypnée toxique représentée par le graphique 2.

Cobaye 1542, *poids* 500 gr. Respirations : 55, puls. card. 80, D 37,7.

Dose injectée par kilog. intracardiaque : 0,0153.

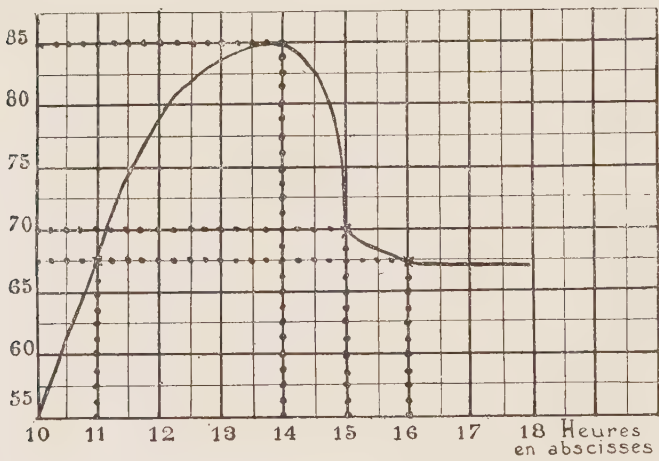
Poids

GRAPHIQUE I. — NÉKAL



Respirations

GRAPHIQUE II. — NÉKAL

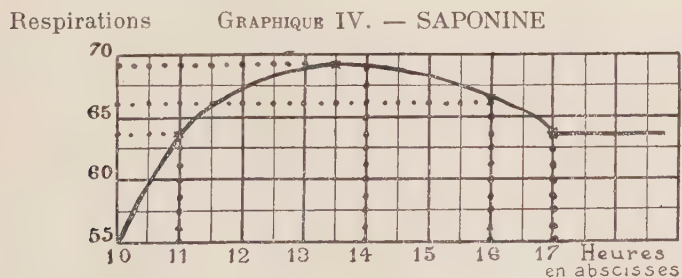
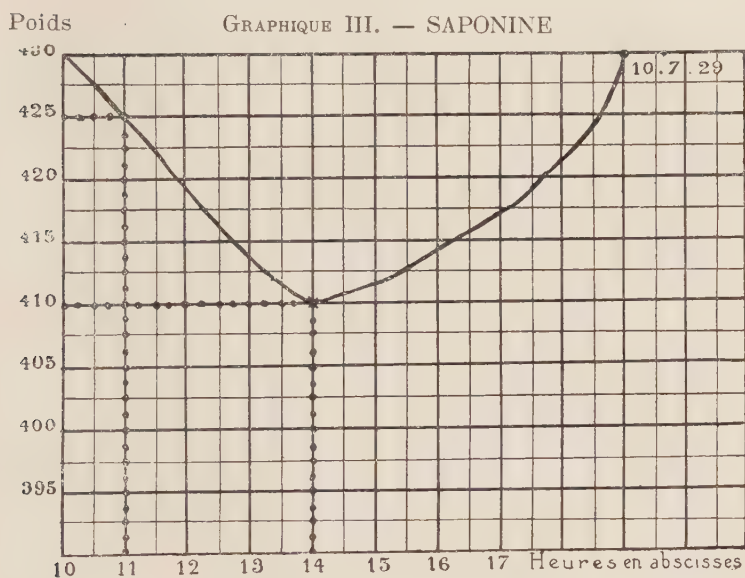


Perte de poids subite sous l'action de la Saponine en solution à 0,2 % représentée par le graphique 3.

Augmentation des respirations : polypnée toxique représentée par le graphique 4.

Cobaye 863. poids : 430 gr., pulsations cardiaques : 78, respirations : 55, D 38,6.

Dose injectée par kilog. intracardiaque : 0,00044.



Perte de poids subite sous l'action du Nékal en solution à 20 ‰, représentée par le graphique 5.

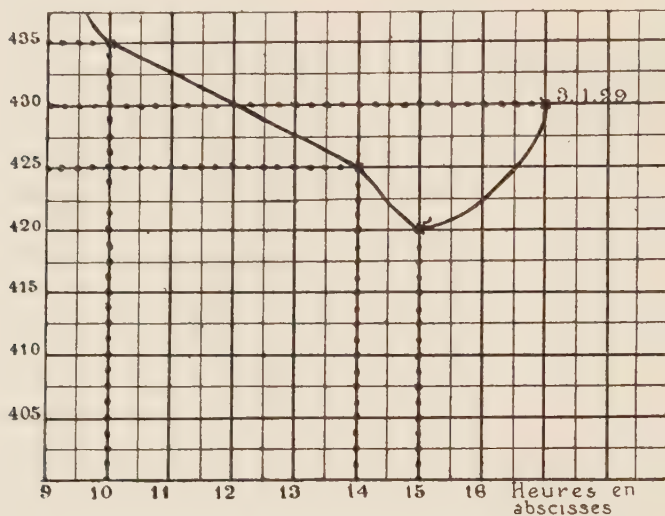
Augmentation des respirations : polypnée toxique représentée par le graphique 6.

Cobaye 2832, poids : 440 gr., pulsations cardiaques : 82, respirations : 55, D 38,6.

Dose injectée par kilog. intracardiaque : 0,00015.

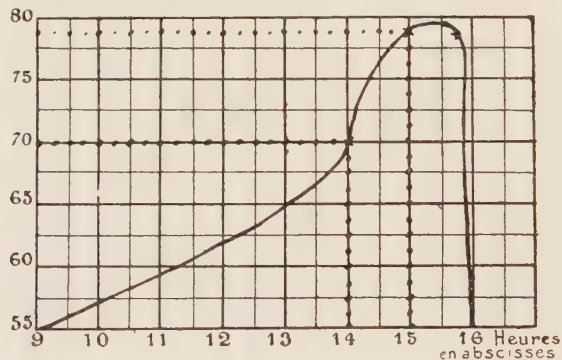
Poids

GRAPHIQUE V. — SAPONINE



Respirations

GRAPHIQUE VI. — SAPONINE



Observé dans tous les cas que la perte de poids a atteint le maximum de 11 heures à 14 heures, c'est-à-dire quatre heures après l'injection, parallèlement au maximum de la polypnée.

C'est le Nékal qui a donné la symptomatologie simultanée de perte de poids, accompagnée de polypnée, la plus marquée. Dans ce cas, nous avons pu constater encore une hémoglobinurie importante que nous avons vérifiée dans l'urine, par la réaction de Meyer.

Observé encore dans tous les cas que ces pertes de poids commencent à se manifester une heure après l'injection, s'accroissent vers la deuxième, troisième, quatrième heure, puis diminuent progressivement.

La perte de poids, ainsi que l'ont démontré tous les graphiques, est en relation étroite avec l'accélération des mouvements respiratoires.

A. — Comparaison des propriétés physiologiques qui viennent d'être décrites avec celles des hémolytiques protéiniques.

Ainsi que nous l'avons démontré par la description de la symptomatologie des accidents déterminés au moyen des substances hémolysantes, il y a un parallélisme marqué entre cette symptomatologie et celle que provoquent les sérums globulicides d'anguille, de raie et de murène dont plusieurs auteurs se sont occupés et que nous avons pu étudier au laboratoire de Tamaris avec le sérum de Murène.

Le caractère dominant de cette symptomatologie est la destruction des hématies se traduisant dans tous les cas par l'hémoglobinurie, l'hématurie, l'hémorragie nasale, les hémorragies viscérales, les hémorragies rénales particulièrement au niveau du glomérule de Malpighi, sérosité sanguinolente dans le péritoine, la perte de poids subite que présentent les animaux s'accroissant d'heure en heure et qui se produit de pair avec la polypnée toxique, la tachycardie et l'hypothermie; enfin, au cours de l'immunisation, l'hypertrophie du cœur.

Pour la Lécithine, qui est un lipoïde azoté résultant de l'union de la glycérine avec l'acide phosphorique, un acide gras tel que l'acide stéarique et une base azotée, la choline, nous avons pu constater son action élective sur la vésicule biliaire; dans tous les cas, nous avons vu cette dernière perforée, quelquefois presque détruite.

La Lécithine se sépare encore des autres produits hémolytiques en ce sens qu'elle est par rapport à eux plus hémolytique que toxique, ainsi que le démontrera notre

exposé. Or, on sait que les lipoïdes ont un pouvoir antitoxique.

La lécithine est une graisse phosphorée type des lipoïdes azotés ou phosphatides; elle rend le venin de cobra très hémolytique, alors que la cholestérine qui appartient au groupe des lipoïdes non azotés empêche l'hémolyse.

Nous nous sommes servi, pour nos expériences, de la Lécithine du commerce que nous avons purifiée par lavages successifs à l'acétone et que nous avons ensuite séchée au vide à 71° fourni par la pompe à mercure.

CHAPITRE II

IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LES HÉMOLYTIQUES CHIMIQUEMENT DÉFINIS

A. — *Temps nécessaire pour l'immunisation, son importance, ses caractères, sa durée.*

Nous avons réussi à établir qu'on peut créer une certaine accoutumance à l'hémolyse au moyen des hémolytiques non protéiques; cette accoutumance consiste, non pas en un accroissement notable de la résistance globulaire, mais résulte des propriétés antitoxiques et antihémolytiques qu'acquiert le sérum au cours du traitement par ces substances.

Parmi les nombreux cas d'immunisation réalisée sur le cobaye et obtenue par les substances hémolysantes chimiquement définies, nous citerons les plus importants et ceux auxquels nous avons pu faire supporter à ces animaux près de dix fois la dose mortelle en une seule injection intracardiaque pratiquée très lentement, interrompue quelques secondes seulement pour éviter tout choc cardiaque, puis reprise aussi lentement.

Les expériences qui nous ont conduit à ces résultats sont décrites ci-après.

a) IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LE NÉKAL
en solution à 20 ‰.

Tension superficielle en dynes centimètres : 37,45.

Nombre de gouttes : 39.

Poids d'une goutte : $0,02 : 39 = 0,00051$.

Cobaye 1178 femelle	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 550 gr.	16-5-29	1 - 0,092	Emission d'urine. 80 puls. card.
Puls. card. : 78	21-5	2 - 0,013	Légère arythmie.
Respirat. : 58	22-5	3 - 0,013	Amplitude, arythmie.
	29-5	4 - 0,0184 (1 ^{re} dose mortelle)	Arythmie, toujours mêmes phénomènes. Cardio-vasculaires.
	3-6	5 - 0,0184	Très bien supportée.
	4-6		A un peu de dyspnée.
	11-6	6 - 0,0184	Arythmie.
	14-6	7 - 0,0184	Amplitude, arythmie.
Poids : 550 gr.	17-6	8 - 0,0368	Amplitude, mais pas d'arythmie, est parfaitement immunisé, mange tout de suite après l'injection.
	20-6	9 - 0,0736	Arythmie passagère.
	21-6		Dyspnée légère. 100 puls. cardiaques. 66 respirations. Urine : pas de sang. Réaction de Meyer <i>négative</i> .
	22-6		Va mieux. Dyspnée s'est bien améliorée. 92 puls. card. 62 respirations.
	24-6	10 - 0,0736	Aucun trouble. 95 puls. card. 55 respirations. Pas de dyspnée. (S'immunise de plus en plus.

Cobaye 1178 femelle	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 550 gr.	26-6	11 - 0,0920	Immédiatement quelques gé- missements de peu de durée. Prurit. 1 h. après : lar- moieinent.
	28-6		A de la dyspnée, est en boule, hérissé, mais aucune trace de sang dans l'urine : réaction de Meyer <i>negative</i> .
	1-7	12 - 0,1104 (6 fois la dose mortelle en une seule injection)	Bien supportée. Mange tout de suite après.
	10-7	13 - 0,1104	Meurt. Hypertrophie du cœur très importante. Cœur pèse : 12 gr. 50.
		Total : 0,6056 ou 32 fois la dose mortelle au total et 6 fois en une seule injection	<i>Aucun symptôme d'hémolyse</i> comme dans les cas de to- xicité d'emblée. Pas d'hémo- globinurie, ni sang dans cavité péritonéale, ni hé- morragies au niveau du glomérule de Malpighi.

b) IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LA SAPONINE
en solution à 0,2 %.

Cobaye 1155 femelle	DATES	Doses inject. par kg intracardiaque dans sérum physiolog.	TROUBLES
Poids : 500 gr. Puls. card.: 75 Respirat. : 55	10-5-29	1 - 0,0001	Arythmie.
	14-5	2 - 0,0001	Immédiatement : secousses fibrillaires, un peu de myosis, contractions du muscle masséter, raideur du train postérieur, 110 pulsations cardiaques, arythmie.
	21-5	3 - 0,00016 (1 ^{re} dose mortelle)	Secousses fibrillaires, arythmie.
	22-5		A de la dyspnée.
	29-5		N'a plus de dyspnée, est remis.
		4 - 0,00016	92 puls. card. Irrégularité du rythme, mais aucun autre phénomène pathologique. Emission d'urines.
Poids : 550 gr.	1-6	5 - 0,00016	Aucun trouble, sauf un peu d'irrégularités du rythme cardiaque.
	4-6	6 - 0,00032	Arythmie. Etude de l'urine : Albumine : néant. Recherche du sang par la réaction de Meyer : <i>négative</i> .
	11-6	7 - 0,00032	Bien supportée.
	13-6	8 - 0,00032	
	14-6	9 - 0,00032	Très bien supportée, aucun trouble.
Poids : 560 gr.	17-6	10 - 0,00048	Aucun trouble, cobaye parfaitement immunisé, mange avoine tout de suite après. Etude de l'urine. Pas de sang : réaction de Meyer <i>négative</i> .

Cobaye 1155 femelle	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 560 gr	19-6	11 - 0,00048	Arythmie. Proéminence du cœur extérieurement. Hypertrophie.
	20-6	12 - 0,00064	Arythmie.
	21-6		Va bien. 99 puls card. 55 respirations.
	21-6 15 h.	13 - 0,0008	100 puls. card. 70 respirations (Polypnée).
	22-6		92 puls. card. 60 respirations. Va bien, mange normalement.
	24-6	14 - 0,00096	Légère arythmie.
	25-6	15 - 0,00112	Etude de l'urine. Réaction de Meyer : <i>négative</i> . Prurit. Au bout de 30 minutes, se couche sur le côté, puis se remet. 86 pulsations cardiaques. 58 respirations.
	26-6		86 pulsations cardiaques. 58 respirations.
	4-7	16 - 0,0016 ou 10 fois la dose mortelle	En deux injections se suivant pour ne pas brusquer le cœur. Tachycardie. Arythmie. Raideur passagère du train postérieur.
		Total : 0,00804	
	4-7	17 - 0,00192	Ne supporte pas, meurt au bout de quelques minutes. Autopsie. Le cœur hypertrophié pèse 8 gr. 75. Aucun symptôme d'hémolyse comme dans les cas de toxicité d'emblée; pas d'hémoglobi-nurie, ni hématurie, pas de sang dans la cavité périto-néale, pas d'hémorragie au niveau du glomérule de Malpighi.

Ce cobaye a supporté au total, au cours de l'immunisation : 50 fois la dose mortelle de Saponine dont 10 fois en une seule injection; l'urine étudiée par la réaction de Meyer ne présente aucune trace d'hémoglobinurie et l'accoutumance a atteint un tel degré, que le poids du cobaye augmente.

c) IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR L'HEXYLRÉSORCINOL
en solution à 2 ‰.

Tension superficielle en dynes centimètres : 31,66.

Nombre de gouttes : 46.

Poids d'une goutte : 0,002 : 46 = 0,000043.

Cobaye 881 mâle	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 450 gr. Puls. card. : 75 Respirat. : 55	19-4-29	1 - 0,00028	Un peu de raideur du train postérieur.
	24-4	2 - 0,00028	Très bien supportée.
	27-4	3 - 0,00028	Arythmie, secousses fibrillaires.
	1-5	4 - 0,00047	
	6-5	5 - 0,00047	Secousses fibrillaires, arythmie très marquée.
	8-5	6 - 0,00095	Arythmie.
	14-5	7 - 0,0019 (1 ^{re} dose mortelle)	Violentes secousses fibrillaires, tachycardie.
	21-5	8 - 0,0019	Arythmie.
	24-5	9 - 0,0019	Emission d'urines, même irrégularité du rythme cardiaque.
	29-5	10 - 0,0019	Arythmie, mais est parfaitement immunisé.
Poids : 480 gr.	1-6	11 - 0,0019	Aucun trouble.
	4-6	12 - 0,0057	Tachycardie, arythmie. Etude de l'urine : Albumine : négant. Réaction de Meyer pour la recherche du sang : négative.
	11-6	13 - 0,0057	Bien supportée.
	14-6	14 - 0,0057	Aucun trouble, mange tout de suite après.

Cobaye 881 mâle	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 480 gr.	17-6	15 - 0,0057	Etude de l'urine 2 h. après l'injection par la réaction de Meyer. Réaction : <i>négative</i> .
	19-6	16 - 0,0057	Va bien, aucun trouble, mais signes extérieurs d'hypertrophie du cœur, proéminence.
	20-6	17 - 0,0076	Amplitude, arythmie.
	21-6	18 - 0,0095	Tachycardie légère.
	24-6	19 - 0,0114	Aucun trouble immédiat.
	25-6		Dyspnée. Pulsations cardiaques : 80. Respirations : 65.
	26-6	20 - 0,0133 (7 fois la dose mortelle)	Se débat au cours de l'injection. Amplitude : arrêt de quelques secondes, puis, reprise de l'injection toujours dans le cœur gauche. Réaction de Meyer : <i>négative</i> .
	12-7	21 - 0,0133	En une seule injection. Paralyse du train postérieur, très violentes secousses fibrillaires, tremblements.
		Total : 0,09475	
	8-8	22 - 0,0132	Ne supporte pas, meurt après convulsions cloniques et toniques. Autopsie : Hypertrophie du cœur. Cœur pèse : 3 gr. 80. Comme dans les cas du Nékal et de la Saponite, aucune trace d'hémolyse. Pas d'hémoglobinurie, pas de sang dans la cavité péritonéale, ni hémorragie au niveau du glomérule de Malpighi.

Ce cobaye a supporté au total 51 fois la dose mortelle d'Hexylrésorcinol, dont 7 fois la dose mortelle en une seule injection. A également augmenté de poids au cours de l'immunisation.

d) IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LA LÉCITHINE

en solution à 60 %.

Cobaye 1150 mâle	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 425 gr. Pulsations : 92 Respirat. : 55	19-4	1 - 0,042	Choc, paralysie du train postérieur. 105 pulsations cardiaques. Arythmie. Myosis. Se couche sur le côté. Convulsions toniques qui durent 2 minutes. Réflexes conservés de même que sensibilité. 15 minutes après, se remet un peu. La paralysie s'atténue, mais la dyspnée commence 30 minutes après l'injection.
	24-4	2 - 0,042	Aucun trouble.
	27-4	3 - 0,084	
	1-5	4 - 0,084	
	6-5	5 - 0,084	
	7-4		
	17 h.		Dyspnée.
	8-5		Encore un peu de dyspnée.
	14-5	6 - 0,168 (1 ^{re} dose mortelle)	Arythmie. Prééminence extérieure du cœur.
	21-5	7 - 0,168	Amplitude. Tachycardie Arythmie.
	24-5	8 - 0,168	Amplitude, Tachycardie, Arythmie.
		Total : 0,820	
	27-5		Mort. Autopsie : cœur hypertrophié, pèse 3 gr. 50. Poumons : épanchement séreux dans les deux plèvres. Foie : petite hémorragies. <i>Vésicule biliaire</i> : en lambeaux (destruction presque totale).

Dans toutes nos expériences tentées avec la Lécithine dans le but de créer l'immunisation, nous avons été arrêtée par la complication suivante : la Lécithine a une action élective sur la vésicule biliaire.

Dans tous les cas, la vésicule biliaire s'est montrée perforée et même en voie de complète destruction.

A. — TEMPS NÉCESSAIRE POUR OBTENIR L'IMMUNISATION
Son importance, ses caractères, sa durée.

De nombreux cas d'immunité s'ajoutent à ceux dont nous venons d'exposer les phases; il serait trop long de les décrire tous; nous nous bornerons à avancer que dans les six autres cas importants d'accoutumance à la Saponine, et trois d'accoutumance au Nékal, nous n'avons jamais constaté d'hémoglobinurie, ni aucun phénomène d'hémolyse. Dans tous ces différents cas, nous avons fait l'étude de l'urine qui a consisté à rechercher l'albumine et le sang, ce dernier par la réaction de Meyer, et aucune de ces recherches ne s'est montrée positive. Dans les cas de toxicité d'emblée, au contraire, l'hémoglobinurie s'est toujours manifestée.

L'accoutumance s'établit très vite, 48 heures après la première injection, selon les cas, mais il est important d'employer une très faible dose au début, on augmente progressivement pour en arriver à plusieurs doses mortelles administrées en une seule injection ou deux injections successives.

On pratique ces injections intracardiaques très lentement, on s'arrêtera même quelques secondes au cours de l'injection, pour éviter tout choc et traumatisme cardiaque.

Dans tous nos cas d'immunité, nous avons vu se produire l'hypertrophie du cœur. Cette hypertrophie n'influe guère sur le métabolisme des animaux et ne gêne pas leurs nutrition puisque les cobayes augmentent de poids au cours de l'immunisation. Elle entraîne cepen-

dant dans tous les cas de la tachycardie, de l'arythmie et de la dyspnée temporaire, mais ces phénomènes s'améliorent et disparaissent quelques heures après chaque injection.

Il y avait lieu d'envisager si l'immunité ainsi conférée pouvait être de très longue durée.

Nos essais nous ont permis de constater que les animaux ont encore supporté plusieurs doses mortelles après le début de l'immunisation, c'est-à-dire après deux mois de traitement.

Notre cobaye immunisé par le Nékal a supporté du 16 mai au 10 juillet 32 fois la dose mortelle, dont 6 fois en une seule injection; un autre, immunisé par la Saponine, a supporté du 10 mai au 1^{er} juillet 50 fois la dose mortelle, dont 10 fois en une seule injection; un troisième, enfin, a supporté du 19 avril au 12 mai 51 fois la dose mortelle, dont 7 fois en une seule injection.

CHAPITRE III

ETUDE DES PROPRIÉTÉS DES SÉRUMS DES ANIMAUX IMMUNISÉS PAR LES HÉMOLYTIQUES CHIMIQUEMENT DÉ- FINIS.

Dans ce chapitre, notre but est de comparer les propriétés des hémolysants chimiquement définis à celles des sérums des murénides.

Rappelons que ces dernières propriétés sont les suivantes : Les expériences de Mosso sur la toxicité du sérum d'anguille ont démontré que les hématies de hérisson résistent à l'action du sérum d'anguille, elles présentent une immunité naturelle.

On peut, d'autre part, conférer à un animal : cobaye, lapin, par exemple, une immunité qui est alors acquise en lui injectant du sérum d'anguille à petites doses répétées et arriver à lui faire supporter plusieurs doses mortelles en une seule injection.

Par ailleurs, l'injection préparante du sérum d'anguille à un lapin en même temps qu'elle confère au sérum des propriétés antiglobulicides, augmente la résistance de l'hématie à l'hémolyse, au point de la rendre comparable à celle naturelle du hérisson.

Les lapins, les chiens, les chèvres et les pigeons se

laissent facilement immuniser contre le sérum d'anguille; il est plus difficile d'immuniser des cobayes.

Le sang des animaux immunisés acquiert des propriétés antitoxiques qui neutralisent *in vitro* l'action dissolvante des sérums toxiques sur les globules rouges d'un autre animal et, injectés dans le sang avec ce sérum, l'empêche d'exercer son action nuisible.

Ces propriétés antitoxiques se manifestent dans le sang très tôt, déjà après deux à quatre injections, et chez le lapin, elles sont à ce moment à leur maximum.

Avec les substances hémolysantes non protéiques, nous avons pu observer les mêmes phénomènes se traduisant :

1° Par une immunité acquise à la suite de faibles doses répétées et augmentant progressivement jusqu'à permettre aux animaux de supporter environ 10 fois la dose mortelle en une seule injection;

2° Au cours de cette immunité acquise, le sérum des animaux traités par les substances hémolysantes acquiert des propriétés antiglobulicides et dont l'étude approfondie va faire l'objet d'un chapitre spécial;

3° Nous avons pu immuniser ces cobayes malgré les difficultés envisagées et nous avons vu apparaître dans leur sang un pouvoir protecteur tel que le sérum des animaux préparés, injecté à d'autres animaux, les préserve contre l'action toxique des produits hémolysants, et qui, expérimenté *in vitro*, empêche à des degrés divers l'effet hémolytique de ces mêmes produits.

Etant donné ces propriétés, nous allons examiner, pour comparaison avec les hémolytiques non protéiques, les points suivants :

1° Le sérum des animaux immunisés est-il antitoxique?

2° A-t-il des propriétés antihémolytiques?

3° Ces propriétés ne sont-elles pas dues à une plus grande résistance globulaire ou est-ce le sérum qui a acquis des propriétés antitoxiques et antihémolytiques?

4° Quelle est la valeur des propriétés antitoxiques et antihémolytiques?

5° En combien de temps apparaît la propriété sérique?

6° Quelle est la durée de l'immunité?

7° Quelle influence a le chauffage sur la propriété sérique?

8° L'immunisation est-elle spécifique, c'est-à-dire : un cobaye immunisé par la Saponine est-il apte à supporter plusieurs doses mortelles de Nékal ou d'Hexyl-résorcinol et inversement? Le pouvoir antihémolytique du sérum s'exerce-t-il indifféremment à l'égard des diverses substances hémolytiques, bien qu'il n'ait été préparé que par une seule d'entre elles?

Pour répondre à ces différentes questions, nous avons institué les expériences suivantes :

I. — Propriétés antitoxiques du sérum des animaux immunisés

Pour cette première étude, nous nous sommes servi d'un cobaye immunisé par 6 doses successives de Nékal, ayant reçu au total par kilog. : 0 gr. 08451; nous l'avons pris au dix-huitième jour de l'immunisation, lui avons fait une ponction cardiaque et, après avoir centrifugé son sang sous huile de vaseline pour l'obtention du sérum, nous avons mélangé ce sérum à la dose mortelle de Nékal, que nous avons injectée ensuite

au cobaye 1000, en ayant très soin de préparer un cobaye témoin du même poids avec la même dose mortelle de Nékal et le même volume de sérum normal : les résultats comparatifs sont consignés dans le tableau suivant :

Cobaye 1000	DATE	DOSE NÉKAL INJECTÉE PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	27-3-29	(dose mortelle) 0,0204 mélangés à 2 cc. sérum antitoxique	Aucun choc, aucun trouble.

Expériences témoins avec sérum normal.

Cobaye 1189	DATE	DOSE NÉKAL INJECTÉ PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	27-3-29	(dose mortelle) 0,0204 mélangés avec 2 cc. de sérum normal	Grand choc, semble mourant, s'est couché sur le flanc, puis, s'est relevé au bout de quelques minutes, mais a une violente tachycardie, de l'arythmie, dyspnée, hémog- lobinurie.

Conclusions. — Cette expérience démontre nettement le pouvoir antitoxique du sérum de l'animal immunisé, puisque le cobaye 1000 injecté avec la dose mortelle de Nékal mélangé au sérum antitoxique, n'a eu aucun trouble et que le cobaye témoin a manifesté tous les symptômes habituels d'intoxication.

2° Continuant notre étude, nous avons pris le cobaye 698 au vingt-unième jour de l'immunisation, immunisé par 7 doses successives de Saponine atteignant par kilog. : 0 gr. 00027; nous lui avons fait une ponction

cardiaque de 10 cc. de sang et après centrifugation sous huile de vaseline, nous avons recueilli son sérum et l'avons mélangé à la dose mortelle de Saponine, que nous avons injectée au cobaye 1180.

Cobaye 1180	DATES	DOSE SAPONINE INJECTÉE PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	23-3-29	0,0002 (maximum de la dose mortelle) mélangés à 2 cc. de sérum antitoxique	Immédiatement : un peu de paralysie du train postérieur, mais passagère durant quelques secondes, tachycardie. Une heure après l'injection, est remis, mange normalement.
	25-3		Va bien, a parfaitement résisté au maximum de la dose mortelle.
2° cas : Cobaye 1178 Poids : 500 gr.	23-3-29	0,0002 dans 2 cc. de sérum antitoxique	Aucun trouble, rien d'anormal.

Expérience témoins avec sérum normal

Cobaye 1161	DATE	DOSE SAPONINE INJECTÉE PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	23-3-29	(dose mortelle) 0,0002 mélangés à 2 cc. de sérum normal	Choc immédiat, paralysie du train postérieur qui ne dure que quelques minutes; après se remet un peu. Tachycardie violente, secousses fibrillaires, 15 minutes après : convulsions toniques et cloniques, est couché sur le dos, puis sur le flanc, tombe dans le coma; <i>meurt</i> quelques minutes après. <i>Autopsie</i> : Hémorragies importantes au foie, au niveau du duodenum et jéjunodéodéon, glomérule de Malpighi. Hémoglobinurie et sang dans la cavité péritonéale.

2 ^e témoin : Cobaye 1155	DATE	DOSE SAPONINE INJECTÉE PAR K ^o INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	25-3 29	(dose mortelle) 0,0002 mélangés à 2 cc. de sérum normal	Très grand choc, se couche sur le flanc, paraît inanimé; au bout de 10 minutes, se remet un peu, mais a une forte accélération des mou- vements du cœur, de l'ary- thmie très marquée, du myosis.
	» 14 h. 15		Dyspnée, secousses fibrillaires violentes par moments.
	» 17 h. 15		Raideur du train postérieur.
	26-3		Pulsations cardiaques : 96. Respirations : 72 (polypnée). Irrégularité du rythme car- diaque. Tremblements, ne mange pas.

Conclusions. — Ces cas de *protection* par le sérum de l'animal immunisé au moyen de la Saponine sont frappants, puisque les cobayes protégés par le sérum antitoxique n'ont eu que quelques troubles passagers et qu'un des cobayes *témoins* est mort, que l'autre a eu des troubles *très importants*.

3^o Voulant connaître le pouvoir antitoxique du sérum du cobaye 881, immunisé par 51 fois la dose mortelle d'Hexylrésorcinol atteignant par kilog. 0,09475, nous avons pris ce cobaye au soixantième jour de l'immunisation et lui avons fait une ponction de 10 cc. de sang; après centrifugation sous huile de vaseline, nous avons recueilli son sérum et comme pour les cas précédents, nous l'avons mélangé à la dose mortelle d'Hexylrésorcinol que nous avons injectée au cobaye 1543; cette expérience, comme dans les précédentes, comporte une expérience *témoin* :

Cobaye 1543	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD. HEXYLRESORCINOL	TROUBLES
Poids : 450 gr.	28-6-29	(dose mortelle) 0,0019 dans 2 cc. de sérum antitoxique	Aucun trouble, cobaye va bien, mange normalement.
Cobaye témoin 1514, mâle Poids : 450 gr.	26-6	0,0019 dans 2 cc. de sérum normal	Paralysie du train postérieur, tachycardie violente, se- cousse fibrillaires, contrac- tions incessantes du muscle masséter. <i>Hémoglobinurie</i> vérifiée par la réaction de Meyer. Ne mange pas, a une très vio- lente dyspnée.

Conclusions. — Cette dernière expérience est la confirmation des premières et montre, une fois de plus, le pouvoir *antitoxique* marqué du sérum des animaux immunisés.

Nous allons aborder maintenant l'étude des propriétés antihémolytiques du sérum des animaux immunisés.

De même que pour les expériences précédentes, nous avons fait des ponctions cardiaques aux animaux immunisés et après avoir recueilli leur sérum à la suite de la centrifugation toujours sous huile de vaseline, nous avons agi sur des globules rouges normaux de cobaye lavés, dilués au 1/20 dans sérum physiologique. Le volume de la concentration totale a toujours été le même, soit : 1,5.

Nous avons eu grand soin de procéder à une expérience *témoin* faite avec du sérum normal et dans les mêmes conditions.

Pour la détermination de nos résultats, nous avons établi les tableaux suivants :

II. — Propriétés antihémolytiques du sérum des animaux immunisés

A. — *Pouvoir antihémolytique du sérum du cobaye 1054, immunisé après 5 doses successives de Saponine, ayant résisté à la dose mortelle, à l'égard de la Saponine en solution à 0,2 ‰.*

a) Même concentration totale dans tous les tubes : 1,5.

b) Globules rouges de cobaye lavés dilués au 1/20 dans sérum physiologique.

c) Dans les tubes témoins, le sérum antihémolytique est remplacé par du sérum de cobaye normal.

Résultats selon les tableaux suivants :

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Saponine : titrages	0,0001	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse partielle
Saponine : titrages	0,00005	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Absence d'hémolyse
Saponine : titrages	0,00003	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Saponine : titrages	0,00002	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Saponine : titrages	0,00001	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse

TUBES TÉMOINS :

Saponine : titrages	0,0001	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Saponine : titrages	0,00005	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Saponine : titrages	0,00003	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Saponine : titrages	0,00002	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Saponine : titrages	0,00001	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse

Conclusions. — Pouvoir nettement protecteur du sérum antihémolytique du cobaye immunisé par la Saponine, à partir de 0,5 pour 0,0001 de Saponine, puisque, à ce titrage, l'hémolyse est partielle et qu'elle est totale dans les tubes témoins jusqu'à 0,00002.

B. — *Pouvoir antihémolytique du sérum du cobaye 598 immunisé par 7 doses successives de Nékal, atteignant au total 0,10 de produit en solution à 20 % à l'égard du Nékal.*

a) Tension superficielle : 37,45.

b) Nombre de gouttes : 39.

c) Poids du produit contenu dans une goutte : 0,02 : 39 = 0,00051.

d) Même concentration totale dans tous les tubes : 1,5.

e) Globules rouges de cobaye lavés dilués au 1/20 dans sérum physiologique.

Résultats selon les tableaux suivants :

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum antihémostatique ...	0,5	Hémostase totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum antihémostatique ...	0,5	Hémostase totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum antihémostatique ...	0,25	Hémostase partielle
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum antihémostatique ...	0,25	Hémostase partielle
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum antihémostatique ...	0,25	Absence d'hémostase

TUBES TÉMOINS :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum normal	0,5	Hémostase totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum normal	0,5	Hémostase totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum normal	0,25	Hémostase totale
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum normal	0,25	Hémostase totale
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum normal	0,25	Hémostase totale

Conclusions. — Pouvoir antihémostatique du sérum du cobaye immunisé par le Nékal, puisque, à ce titrage : 0,00153, l'hémostase est partielle et qu'elle est totale dans les tubes témoins jusqu'à 0,00051.

C. — *Pouvoir antihémostatique du sérum du cobaye 881 étudié au vingt-sixième jour de l'immunisation, l'animal ayant reçu 6 doses d'Hexylrésorcinol, soit : 0,00273, à l'égard du Nékal.*

a) Tension superficielle : 31,66.

b) Nombre de gouttes : 46.

- c) Poids du produit contenu dans une goutte : 0,000043.
 d) Même concentration totale dans tous les tubes : 1,5.
 e) Globules rouges de cobaye dilués au 1/20 dans sérum physiologique.

Résultats selon les tableaux suivants :

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse

TUBES TÉMOINS :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum normal	0,25	Hémolyse partielle
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse

Conclusions. — Pouvoir antihémolytique du sérum du cobaye immunisé par l'Hexylrésorcinol à partir de 0,00153, puisque, à ce titrage, il n'y a pas d'hémolyse, alors qu'elle est totale dans le tube témoin.

III. — Les propriétés antitoxiques et antihémolytiques ne sont pas dues à une plus grande résistance globulaire, c'est le sérum des animaux immunisés qui a acquis ces propriétés.

L'immunité réalisée avec les substances hémolysantes étudiées, ne résulte pas d'un accroissement de la résistance des hématies consécutive à l'imprégnation préparante fournie par ces composés, mais bien de l'acquisition par le sérum des propriétés antitoxiques et antihémolytiques que nous avons tout d'abord rapprochées de celles que l'on observe chez les animaux immunisés par les toxines microbiennes.

Dans les nombreuses expériences que nous avons tentées directement sur les globules rouges des animaux immunisés avec les substances hémolysantes, nous avons pu constater que la résistance globulaire est peu augmentée au cours de l'immunisation; il y a cependant un retard de l'hémolyse; alors que l'hémolyse est immédiate chez les globules rouges témoins, elle est retardée chez les hématies des animaux immunisés, bien qu'elles aient été traitées de la même façon; mais ce phénomène est peu sensible, l'acquisition des propriétés antitoxiques et antihémolytiques *réside dans le sérum*.

Une autre propriété différentielle entre l'immunisation par les antigènes microbiens et celle provenant des hémolytiques définis, est que la première permet aux sujets de supporter jusqu'à plusieurs centaines de doses de toxine, alors que les animaux immunisés par les produits chimiques définis, ne supportent pas plus de dix fois la dose mortelle en une seule injection.

IV. — Détermination de la valeur des propriétés antitoxiques et antihémolytiques

a) Dose de sérum antitoxique par kilog. pour combattre l'action de la dose mortelle par kilog. de Nékal, de Saponine, d'Hexylrésorcinol, à savoir : 2 cc.

A ce titrage, le sérum *antitoxique* *présERVE* *totale*ment *l'animal*.

b) Dose de sérum antihémolytique pour combattre la dose hémolytique de Saponine, à savoir :

1° 0,5 de sérum antihémolytique pour 0,00005 de Saponine;

0,25 de sérum antihémolytique pour 0,00003 de Saponine.

2° 0,25 de sérum antihémolytique pour 0,00153 de Nékal.

A ces titrages, le *pouvoir* *du* *sérum* *antihémolytique* *empêche* *totale*ment *l'hémolyse*.

Pour nos expériences d'hémolyse, nous avons employé de préférence comme substances hémolytiques la Saponine, le Nékal, qui sont des hémolytiques puissants, ainsi que l'ont démontré nos expériences antérieures.

**V. — La propriété sérique apparaît, en général,
en 48 heures**

Dans les nombreux cas d'accoutumance à la Saponine, à l'Hexylrésorcinol, que nous avons étudiés, la propriété sérique s'est toujours manifestée *quarante-huit heures* après l'injection, ainsi que vont le prouver nos expériences résumées dans les tableaux qui suivent.

Pour le Nékal, dans les cas d'accoutumance, la durée d'incubation a été un peu plus longue, elle ne s'est manifestée qu'après *cinq jours* et 2 doses de Nékal et s'est montrée un peu plus faible, aussi avons-nous complété notre étude par l'hypotonie. Dans ce dernier cas, la propriété sérique s'est montrée nettement protectrice, même à un titrage très bas, ainsi que le montrera notre tableau.

Pour la Lécithine, dont l'action se sépare des autres produits à cause de son électivité sur la vésicule biliaire, la propriété sérique ne se manifeste qu'après *dix jours* d'incubation et deux injections de Lécithine, comme le montrera notre tableau.

A. — *Accoutumance à la Saponine. Durée d'incubation.*
Solution à 0,2 %. Pouvoir protecteur du sérum après
48 heures à l'égard du Nékal en solution à 20 %.

Cobaye 859	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD. DANS SÉRUM PHYSIOLOG.	ETUDE DU SÉRUM APRÈS 48 HEURES
Poids : 450 gr.	29-5-29 31-5	1 - 0,0001	Ponction cardiaque de 10 cc. de sang. Etude du sérum antihémolytique. Globules rouges de cobaye dilués au 1/20.

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse partielle
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse

TUBES TÉMOINS :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse

Conclusions. — Après une seule dose de Saponine et 48 heures d'incubation, la propriété sérique s'est déjà manifestée et le sérum exerce son pouvoir protecteur à partir de 0,00255 de Nékal, puisqu'à cette dose il y a hémolyse partielle et qu'elle est totale dans le tube témoin à 0,00153 de Nékal.

B. — *Accoutumance à l'Hexylrésorcinol. Durée d'incubation. Solution à 2 ‰. Pouvoir protecteur du sérum après 48 heures à l'égard du Nékal en solution à 20 ‰.*

Cobaye 1000	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	ETUDE DU SÉRUM APRÈS 48 HEURES
Poids : 500 gr.	14-5-29 16-5	1 - 0,00028	Ponction cardiaque de 10 cc. de sang. Etude du sérum antihémolytique. Globules rouges de cobaye dilués au 1/20. Concentration totale : 1.5.

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse

TUBES TÉMOINS :

Nékal : titrages	0,0054	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00054	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse

Conclusions. — De même que pour la Saponine, la propriété sérique s'est manifestée après 48 heures, et a empêché l'action dissolvante du Nékal à 0,00153, alors qu'au même titre il y a hémolyse totale dans le tube témoin.

C. — *Accoutumance au Nékal. Durée d'incubation. Solution à 20 %. Pouvoir protecteur du sérum très faible après 48 heures à l'égard du Nékal en solution à 20 %.*

Résultats après 5 jours d'incubation à l'égard du Nékal et de l'hypotonie.

Cobaye 128	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD. DANS SÉRUM PHYSIOLOG.	ETUDE DU SÉRUM APRÈS 5 JOURS D'INCUBATION
Poids : 450 gr	29-5-29 31-5	1 - 0,0102	Ponction cardiaque de 8 cc. de sang. Etude du sérum : avec ce produit, le pouvoir protecteur du sérum est si faible après 48 heures, que nous ne le mentionnons pas et nous administrons une deuxième dose.
	3-6	2 - 0,0153	Etude de la propriété sérique 48 heures après cette seconde dose : Globules rouges de cobaye dilués au 1/20. Concentration totale : 1,5.

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Hémolyse partielle
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse

TUBES TÉMOINS :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse

Conclusions. — Ainsi que je l'ai constaté dans mes expériences antérieures, la propriété sérique fournie par le Nékal est un peu plus faible qu'avec la Saponine et l'Hexylrésorcinol et se manifeste un peu plus tardivement.

D. — *Pouvoir protecteur du sérum du cobaye 128 à l'égard de l'hypotonie, après 5 jours d'incubation.*

Ayant constaté une valeur moins grande de la propriété sérique fournie par le sérum du cobaye injecté avec le Nékal, puisque la durée d'incubation a été plus longue, j'ai poursuivi cette étude et j'ai voulu me rendre compte du degré protecteur du sérum à l'égard de l'hypotonie dont voici la technique :

a) Solution de NaCl à 9 ‰ mélangée, proportionnellement à de l'eau distillée, de manière à avoir les titrages suivants :

3,5 3 2,5 2

b) 3 gouttes de sang dans chaque tube.

c) 10 gouttes ou 0,5 de sérum antihémolytique dans tous les tubes : Résultats selon les tableaux qui suivent :

Tubes d'expérience	:	3,5	Hémolyse partielle
—	—	3	Hémolyse partielle
—	—	2,5	Hémolyse partielle
—	—	2	Hémolyse partielle

Tubes témoins : le sérum antihémolytique est remplacé par du sérum normal :

Tubes témoins	:	3,5	Hémolyse partielle
—	—	3	Hémolyse partielle
—	—	2,5	Hémolyse totale
—	—	2	Hémolyse totale à partir de 2,5

Conclusions. — Le pouvoir protecteur et antihémolytique du sérum s'exerce à 2,5 puisque, à ce titre, il y a hémolyse partielle et que dans le tube témoin, au même titre, il y a hémolyse totale.

E. — *Accoutumance à la Lécithine. Durée d'incubation. Solution à 60 ‰. Pouvoir protecteur du sérum après 10 jours d'incubation à l'égard du Nékal en solution à 20 ‰. Dans ce cas, avec ce lipoïde, la propriété sérique se manifeste un peu plus tardivement.*

Cobaye 871	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	ETUDE DU SÉRUM APRÈS 10 JOURS
Poids : 500 gr.	14-5-29	1 - 0,03	Ponction cardiaque de 8 cc. de sang. Etude du sérum antihémolytique. Globules rouges de cobaye dilués au 1/20.
	21-5	2 - 0,06	
	24-5		

TUBES D'EXPÉRIENCE :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum antihémolytique ...	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum antihémolytique ...	0,25	Absence d'hémolyse

TUBES TÉMOINS :

Nékal : titrages	0,0051	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00255	
Sérum normal	0,5	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00153	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00102	
Sérum normal	0,25	Hémolyse totale
Nékal : titrages	0,00051	
Sérum normal	0,25	Absence d'hémolyse

Conclusions. — La Lécithine, quoique très hémolytique, se sépare un peu des autres substances à cause de son action élective sur la vésicule biliaire et, sous son action, la propriété sérique ne se manifeste que 10 jours après la première injection. Elle est protectrice à 0,00153 de Nékal.

VI. — Le pouvoir antitoxique et antihémolytique augmente peu au cours de l'immunisation et il y a affaiblissement de la propriété sérique 25 jours après la cessation du traitement.

Pour ne pas multiplier trop les tableaux au cours de notre travail, nous nous bornerons à signaler la valeur de la propriété sérique antihémolytique au bout de 25 *jours*, à savoir :

1° 0,5 de sérum antihémolytique n'empêche l'hémolyse qu'à partir de 0,00003 de Saponine, alors qu'au cours de l'immunisation, ce même titrage de sérum antihémolytique empêchait l'hémolyse à partir de 0,00005 de Saponine.

2° 0,25 de sérum antihémolytique n'empêche l'hémolyse qu'à partir de 0,00102 de Nékal, alors qu'au cours de l'immunisation, ce même titrage de sérum antihémolytique empêchait l'hémolyse à partir de 0,00153 de Nékal.

VII. — La propriété sérique est thermostable et résiste au chauffage à 60°

Le chauffage à 60° pendant 30 minutes ne détruit pas la propriété sérique ainsi que va le prouver cette expérience résumée : 0,25 de sérum antihémolytique chauffé empêche l'hémolyse à partir de 0,00153 de Nékal, conformément aux résultats fournis par le sérum antihémolytique non chauffé.

VIII. — La non spécificité de l'immunité

Dans nos très nombreux cas d'immunisation, nous avons injecté par exemple, au début, du Nékal, puis, la dose et même plusieurs doses mortelles de Saponine et inversement; or, nous avons pu observer que les conditions de l'immunisation restaient les mêmes qu'un cobaye immunisé par le Nékal était apte à supporter plusieurs fois la dose mortelle de Saponine et inversement.

La propriété sérique se manifestait de la même façon et s'exerçait avec son même pouvoir antitoxique et antihémolytique sur toutes les substances hémolysantes.

Il n'y a donc pas de spécificité de l'immunité dans le traitement par les substances hémolytiques définies.

CHAPITRE IV

LA SENSIBILISATION ANAPHYLACTIQUE PAR LES HÉMO- LYTIQUES NON PROTÉIQUES EST-ELLE POSSIBLE ?

Dans le précédent chapitre, nous avons vu que les hémolytiques chimiquement définis se comportaient dans une certaine mesure comme des antigènes, c'est-à-dire qu'ils provoquaient dans le sérum des animaux auxquels ils étaient injectés l'apparition de propriétés antitoxiques et antihémolytiques montrant cependant des différences importantes avec les antigènes protéiques, caractérisées principalement par le fait que la propriété antagoniste se manifeste sans exiger le temps d'incubation nécessaire à la création de l'état anaphylactique et différenciée par l'absence de spécificité stricte et par la faible valeur de l'antitoxicité.

Une autre comparaison était à établir entre ces sortes d'antigènes particuliers et les antigènes protéiques pour vouloir parler de l'état anaphylactique qui prend naissance par l'imprégnation au moyen des substances albuminoïdes et la question qui se posait était de savoir si l'injection de faibles doses de Saponine, de Nékal, d'Hexylrésorcinol, était capable de créer chez le sujet ainsi traité une disposition humorale telle que l'injec-

tion seconde intracardiaque des mêmes substances dé-terminerait des phénomènes de choc.

Les expériences réalisées dans ce sens sont décrites ci-après :

a) *Essai d'anaphylaxie avec la Saponine en solution à 2 %.*

Cobaye 1	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 400 gr.	18-4-29	1 - 0,000044	Secousses fibrillaires. Emission d'urines.
	2-5	2 - 0,0001	Aucun phénomène de choc démontrant qu'il y ait eu sensibilisation après la dose dose préparante qui, cependant, était très faible. La dose déchaînant administrée 15 jours après, ne donne lieu qu'à un peu de prurit et aux mêmes troubles déjà rencontrés : tachycardie, arythmie, polypnée.

Conclusions. — La Saponine ne donne lieu à aucun phénomène ayant le caractère des troubles rencontrés dans le choc anaphylactique; le processus de symptômes déterminé par ce produit est tout à fait différent et ne relève que de l'hémolyse.

b) *Essai d'anaphylaxie au moyen du Nékal*
en solution à 20 ‰.

Cobaye 689	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	18-4-29	1 - 0,0102	Agitation, secousses fibrillaires.
	2-5-29	2 - 0,0153	Aucun choc, aucun phénomène de sensibilisation après la première dose se manifestant consécutivement à la seconde qui est la dose déchainante. Ce cobaye, comme dans les autres cas, s'oriente vers l'immunisation.

Conclusions. — Le Nékal ne donne lieu à aucun phénomène ayant le caractère des chocs sériques par floculations colloïdales. Le processus des troubles prend naissance dans l'action dissolvante sur les hématies, mais à la deuxième dose, l'animal s'oriente vers l'immunisation.

c) *Essai d'anaphylaxie avec 1/100 de la dose mortelle de Nékul en solution à 20 %.*

a) Tension superficielle : 37,45.

b) Nombre de gouttes : 39.

c) Poids du produit contenu dans une goutte: 0,02 : 39
= 0,00051.

Cobaye 1687	DATES	DOSES INJECT. PAR K° INTRACARD.	TROUBLES
Poids : 500 gr.	7-8-29	1 - 0,000204	Rien, aucun trouble.
	22-8	2 - 0,0102	<i>Rien</i> , - aucun phénomène de sensibilisation consécutif à la dose préparante se manifestant après la dose déchaînant. Cobaye s'oriente vers l'immunisation.

Conclusions. — On ne peut créer l'anaphylaxie avec les substances chimiques définies; il n'y a aucune réaction colloïdale consécutive à la dose préparante et se manifestant après la dose déchaînant administrée 15 jours après la première dose.

CONCLUSIONS

1° *Les produits hémolytiques chimiquement définis, tels que l'Hexylrésorcinol, le Nékal, le Brécolane, les Saponines injectés dans la circulation des animaux provoquent les mêmes symptômes que les sérums hémolytiques de certains poissons et notamment des Murénides.*

La symptomatologie décrite par CAMUS et GLEY et résultant de l'injection du sérum de certains poissons possédant des propriétés hémolytiques a pu être constatée lorsque nous avons administré de la même manière les produits hémolytiques chimiquement définis : la Saponine, le Nékal, l'Hexylrésorcinol, le Brécolane, la Lécithine.

2° *Les substances les plus hémolytiques se sont montrées, en général, les plus toxiques, mais il n'y a pas proportionnalité intégrale entre la toxicité et le pouvoir globulicide.*

3° *La tension superficielle ne paraît pas avoir d'influence sur la toxicité puisque la solution de Saponine employée qui est très toxique a une tension superficielle voisine de celle de l'eau pure, soit 73 dynes centimètres.*

4° *L'hypertrophie du cœur* semble bien due au défaut d'hématose, à l'hyperfonctionnement du muscle qui en est la conséquence, en vertu du principe que la fonction développe l'organe.

Dans tous les cas de toxicité d'emblée, l'hémoglobi-nurie a été observée et décelée par la réaction de Meyer; des hémorragies viscérales importantes ont toujours existé surtout au niveau de la zone glomérulaire du rein.

La perte de poids subite, la polypnée toxique, l'augmentation des pulsations cardiaques, la baisse de la température se sont produites après une seule injection subtoxique des produits chimiques définis; c'est par le Nékal que ces phénomènes sont les plus accentués.

5° *On peut créer un certain degré d'immunisation avec les produits chimiques définis.*

Les cobayes immunisés sont en mesure de supporter selon les substances hémolysantes, jusqu'à 10 fois la dose mortelle en une seule injection; cela a été le cas de la Saponine.

6° *La résistance globulaire n'est que très faiblement augmentée au cours de l'immunisation, les propriétés sont acquises par le sérum.*

La propriété antitoxique acquise par le sérum au cours de l'immunisation, apparaît généralement 48 heures après la première injection; elle n'est pas détruite par le chauffage à 60°, n'a pas de spécificité, c'est-à-dire que son action antitoxique et antihémolytique s'exerce indifféremment vis-à-vis de tous les hémolysants.

7° Les cobayes immunisés n'ont jamais présenté d'hémoglobinurie, l'étude de l'urine faite par la réaction de Meyer a toujours donné des résultats négatifs.

Les cobayes immunisés prennent du poids au cours de l'immunisation.

8° La durée de l'immunité nous a paru prolongée puisque nous l'avons constatée après plus de deux mois de préparation.

La propriété antitoxique et antihémolytique acquise par le sérum semble cependant affaiblie *vingt-cinq jours* après le traitement.

9° *Il n'y a pas de spécificité de l'immunité* : un cobaye ayant reçu plusieurs doses mortelles de Nékal est apte à supporter de multiples doses mortelles de Sapnine, d'Hexylrésorcinol et inversement.

10° La Lécithine se sépare des autres produits par son action élective sur la vésicule biliaire dont elle détermine la perforation.

Nous n'avons pu faire supporter au cobaye plus d'une fois la dose mortelle de Lécithine à cause de cette complication.

11° *On ne peut déterminer l'anaphylaxie avec les produits chimiques définis* : l'état de sensibilisation ne s'établit pas consécutivement à la dose préparante si faible qu'elle soit, la dose seconde ne déclenche aucun trouble ayant le caractère du choc anaphylactique.

BIBLIOGRAPHIE

- BACHEO (E.). — Action cardiaque du sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 14 mai 1898, p. 348.
- CAMUS et GLEY. — Nouvelles recherches sur l'immunité contre le sérum d'anguille. Contributions à l'étude de l'immunité naturelle. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 octobre 1899, t. XIII, pp. 779-787.
- Recherches sur le sang des Sélaciens. Action toxique du sérum de torpille. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 13 juin 1904, t. CXXXVIII, p. 1547 et *Bulletin du Muséum d'Histoire naturelle*, 31 mai 1904, t. X, p. 282.
- Recherches sur l'immunisation contre les sérums toxiques. Action réciproque du sérum d'anguille et du sérum de torpille sur les animaux immunisés contre l'un ou l'autre de ces sérums. Action du sérum de congre sur les animaux immunisés contre le sérum d'anguille. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 septembre 1910, t. XIII, pp. 781-795.
- Sur le mécanisme de l'action hémolytique du sérum d'anguille. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 10 juin 1912, t. CLIV, p. 1630.
- Recherche sur l'action physiologique des ichtyotoxines. Contribution à l'étude de l'immunisation. Paris, Masson, 1912. Toxicité du sérum sanguin de raie. *C. R. Soc. de Biol.*, 1^{er} mai 1925.

Auguste LUMIÈRE et M^{me} R.-H. GRANGE. — Polypnée, tachycardie et perte de poids consécutives aux injections de substances hémolytiques. *C. R. Soc. de Biol.* 24 octobre 1929, p. 442.

— Sur les propriétés du sérum des animaux traités par certaines substances hémolytiques non protéiques. *C. R. Soc. de Biol.*, t. C, 1929, p. 1443.

Auguste LUMIÈRE. — Les antigènes chimiquement définis. *C. R. Soc. de Biol.*, t. C, 1929, p. 468.

Auguste LUMIÈRE et M^{me} R.-H. GRANGE. — Relation entre la toxicité, le pouvoir hémolytique et la tension superficielle de quelques substances hémolysantes chimiquement définis. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, p. 1210.

Auguste LUMIÈRE. — La toxicité du sérum d'anguille, de murène et autres poissons est-elle due à leur pouvoir globulicide. *C. R. Soc. de Biol.*, t. C, 1929, p. 1209.

Auguste LUMIÈRE et M^{me} R.-H. GRANGE. — Le rôle de l'acide carbonique dans la toxicité des sérums. *C. R. Soc. de Biol.*, t. C, 1929, p. 684.

— Hypertrophie du cœur et hémolyse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. C, 1929, p. 349.

— Tentatives infructueuses d'anaphylaxie au moyen de substances non protéiques. *C. R. Soc. de Biol.*, t. X.

Auguste LUMIÈRE, M^{me} R.-H. GRANGE et MALAVAL. — Le pH du sang artériel et du sang veineux. *C. R. Ac. des Sciences*, t. CLXXXVIII, 1929, 28 janvier, p. 364.

Auguste LUMIÈRE. — La vie, la maladie et la mort, phénomènes colloïdaux. MASSON, 1928.

— Le Problème de l'anaphylaxie. DOIN, 1924.

Auguste LUMIÈRE et H. COUTURIER. — Sur la toxicité des sérums normaux. *Ac. des Sciences* (séance de juillet 1924).

- AUGUSTE LUMIÈRE et R. GOUJON. — Influence du temps de coagulation du sang sur la toxicité des sérums. *Ac. des Sciences* (séance de janvier 1925).
- MOSSO (A.). — Un venin dans le sang des murénides. *Archives Italienne de Biologie*, 1888, pp. 144-169.
- MOSSO (U.). — Recherche sur la nature du venin qui se trouve dans le sang de l'anguille. *Archives Italiennes de Biologie*, 1889, pp. 229-236.
- PENONCITO (Aldo). — Toxicité du sang d'animaux traités avec le sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 janvier 1910.
- PETIT (A.). — Altérations rénales consécutives à l'injection du sérum d'anguille. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 mars 1928.
- PHISALIX. — Propriétés immunisantes du sérum d'anguille contre le venin de vipère. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896, p. 1305.
- SERIN (J.). — Contribution à l'étude des sérums toxiques. Recherche sur la polypnée toxique. *Thèse de Paris*, 1910.
- SERIN et GAILLARDOT. — De la polypnée par les sérums toxiques (sérum d'anguille et de torpille). *C. R. Soc. de Biol.*, 2 juillet 1910.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	13
CHAPITRE PREMIER	19
1° RELATION ENTRE LA TOXICITÉ, LE POUVOIR HÉMO- LYTIQUE ET LA TENSION SUPERFICIELLE DE QUEL- QUES SUBSTANCES HÉMOLYSANTES CHIMIQUEMENT DÉFINIES (LE NÉKAL ET LE BRÉCOLANE : SELS DE SODIUM DE DÉRIVÉS SULFONIQUES D'HOMOLOGUES DU NAPHTALÈNE), LA SAPONINE ET LA LÉCITHINE...	19
2° PHÉNOMÈNES TOXIQUES DÉTERMINÉS PAR CES SUBSTANCES	22
1° Toxicité par le Nékal	23
2° Toxicité par la Saponine	23
3° Toxicité par l'Hexylrésorcinol	23
4° Toxicité par le Brécolane	24
5° Toxicité par la Lécithine	24
3° POUVOIR HÉMOLYTIQUE DES SUBSTANCES CHIMI- QUES ÉTUDIÉES	26
4° LÉSIONS PROVOQUÉES PAR LES SUBSTANCES ÉTU- DIÉES. HYPERTROPHIE DU CŒUR DUE A L'HÉMO- LYSE	30
5° POLYPNÉE, TACHYCARDIE ET PERTE DE POIDS CON- SÉCUTIVES AUX INJECTIONS DE SUBSTANCES HÉMO- LYTIQUES NON PROTÉIQUES	36
A. — <i>Comparaison des propriétés physiologiques qui viennent d'être décrites avec celles des hé- molytiques protéiniques</i>	42

	PAGES
CHAPITRE II.	45
IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LES HÉMOLYTIQUES CHIMI- QUEMENT DÉFINIS	45
A. — <i>Temps nécessaire pour l'immunisation, son importance, ses caractères, sa durée</i>	45
a) Immunité conférée par le Nékal	46
b) Immunité conférée par la Saponine	48
c) Immunité conférée par l'Hexylrésorcinol..	50
d) Immunité conférée par la Lécithine	52
A. — <i>Temps nécessaire pour obtenir l'immunisa- tion. Son importance, ses caractères, sa durée..</i>	54
CHAPITRE III	57
ETUDE DES PROPRIÉTÉS DES SÉRUMS DES ANIMAUX IMMUNISÉS PAR LES HÉMOLYTIQUES CHIMIQUEMENT DÉFINIS	57
I. — <i>Propriétés antitoxiques du sérum des ani- maux immunisés</i>	59
II. — <i>Propriétés antihémolytiques du sérum des animaux immunisés</i>	64
III. — <i>Les propriétés antitoxiques et antihémoly- tiques ne sont pas dues à une plus grande résis- tance globulaire, c'est le sérum des animaux im- munisés qui a acquis ces propriétés</i>	68
IV. — <i>Détermination de la valeur des propriétés antitoxiques et antihémolytiques</i>	69
V. — <i>La propriété sérique apparaît, en général, en 48 heures</i>	70
A. — <i>Accoutumance à la Saponine. Durée d'in- cubation. Pouvoir protecteur du sérum après 48 heures à l'égard du Nékal</i>	71
B. — <i>Accoutumance à l'Hexylrésorcinol. Durée d'incubation. Pouvoir protecteur du sérum à l'égard du Nékal</i>	72
C. — <i>Accoutumance au Nékal. Durée d'incu- bation. Pouvoir protecteur du sérum très faible après 48 heures à l'égard du Nékal.. Résultats après 5 jours d'incubation à l'égard du Nékal et de l'hypotonie</i>	74 74

	PAGES
D. — <i>Pouvoir protecteur du sérum du cobaye</i> 128 à l'égard de l'hypotonie, après 5 jours d'incubation	76
E. — <i>Accoutumance à la Lécithine</i> . Durée d'in- cubation. Pouvoir protecteur du sérum après 10 jours d'incubation à l'égard du Nékal. Dans ce cas, avec ce lipoïde, la propriété sé- rique se manifeste un peu plus tardivement	77
VI. — <i>Le pouvoir antitoxique et antihémolytique</i> <i>augmente peu au cours de l'immunisation et il</i> <i>y a affaiblissement de la propriété sérique</i> 25 <i>jours après la cessation du traitement</i>	79
VII. — <i>La propriété sérique est thermostable et</i> <i>résiste au chauffage</i>	79
VIII. — <i>La non spécificité de l'immunité</i>	80
CHAPITRE IV	81
LA SENSIBILISATION ANAPHYLACTIQUE PAR LES HÉMO- LYTIQUES NON PROTÉIQUES EST-ELLE POSSIBLE ?..	81
a) Essai d'anaphylaxie avec la Saponine.....	82
b) Essai d'anaphylaxie au moyen du Nékal....	83
c) Essai d'anaphylaxie avec 1/100 de la dose mortelle de Nékal	84
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	89

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Les Champignons hémolytiques

Lu et approuvé :

Le Doyen,
GRIGNARD.

Les Membres du Jury,

MM. H. CARDOT.
J. BEAUVERIE.
M^{lle} BACHRACH.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Novembre 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

